

LOCALIZACIÓN DE FUENTES DE ACTIVIDAD CEREBRAL

Tesis de Doctorado

ALEJANDRO OMAR BLENKMANN



Presentada ante la Facultad de Ingeniería de la
Universidad Nacional de La Plata
como requisito para la obtención del grado académico de

DOCTOR EN INGENIERÍA

Dirección de Tesis:

Director: Dr. Carlos H. Muravchik

Codirectora: Dra. Silvia Kochen

Jurado de Tesis:

Dr. Marcelo Risk

Dr. Silvano B. Zanutto

28 de Marzo de 2012

RESUMEN

En la presente tesis se estudia la localización de fuentes de actividad eléctrica cerebral producida por poblaciones neuronales en la corteza. Es de interés evaluar su localización y organización con métodos no cruentos, como el electroencefalograma (EEG), por su posible aplicación en pacientes con epilepsia y sujetos normales.

Este trabajo esta organizado en tres secciones correspondientes a tópicos de interés, que se detallan a continuación. Primero, se desarrolla la localización de espigas interictales en pacientes con epilepsia y displasia cortical focal (FCD). Se estudia la asociación entre la ubicación de las fuentes por medio de el modelo de dipolo equivalente de corriente (ECD) y las lesiones visibles en imágenes de resonancia magnética (MRI). Se proponen indicadores para caracterizar la distancia a la cual se encuentran los ECDs respecto de la lesión.

En segundo lugar se analizan las diferencias en la utilización de modelos de fuentes distribuidas y concentradas en la localización de potenciales relacionados a eventos (ERP). Se plantea un nuevo índice para poder describir cuantitativamente las zonas de corteza que se activan. Este índice permite, no solo comparar activaciones entre distintas áreas en un mismo sujeto, sino que también es posible comparar la intensidad de activaciones entre distintos sujetos.

Por último, se avanza en el uso de modelos de poblaciones neuronales fisiológicamente plausibles para la caracterización y simulación de fuentes de actividad cerebral epileptógena. Se proponen dos modelos de parche cortical, en uno considerando la conectividad entre poblaciones y en el otro no. Se realizan simulaciones de EEG intracraneal (iEEG) y se localizan dichas fuentes con métodos distribuidos. Se analizan los resultados obtenidos tanto espacial como temporalmente.

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas por haber financiado la realización de esta tesis, al Laboratorio de Epilepsia, Instituto de Biología Celular y Neurociencia “Prof. E. De Robertis” , Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires; al Centro de Epilepsia, División Neurología, Hospital Ramos Mejía de Buenos Aires y al Laboratorio de Electrónica Industrial Control e Instrumentación (LEICI), Departamento de Electrotecnia, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de La Plata por proporcionar los lugares y materiales de trabajo.

A Agustín Ibáñez, del Instituto de Neurología Cognitiva (IN-ECO) por proveer datos de potenciales relacionados a eventos de sujetos control y pacientes.

A los técnicos de la Unidad de Video-EEG: Monica Infandides, Alejandro Avalos y Nestor Rosito quienes hicieron posible la compleja obtención de los registros de EEG.

Al equipo de trabajo y colaboradores del Centro de Epilepsia y del Laboratorio de Epilepsia: Gustavo Seifer, Juan Pablo Princich, Nahuel Pereira, Marcelo Kaufman, Carolina Lomlomd-jian, Cristina Papayanis, Luciana D’Alessio, Patricia Solís, Silvia Oddo, Damian Consalvo y Walter Silva por compartir conmigo sus conocimientos e interesantes discusiones durante los ateneos.

A Leandro Beltrachini, Nicolás von Ellenrieder, Marcelo Haberman, Mariano Fernandez y Quique Spinelli del LEICI por los consejos, opiniones, discusiones e ideas que tanto aportaron a mi formación durante esta tesis.

A mi director Carlos Muravchik, por haberme orientado en esta tesis, por los innumerables aportes y correcciones, por la inmensa paciencia para enseñar, por su calidez personal y por las geniales charlas que mantuvimos.

A mi directora Silvia Kochen, por haber marcado el rumbo durante estos últimos cinco años, por el apoyo brindado desde lo profesional y desde lo personal, por el empeño para que se logren los objetivos y por los valores humanos inquebrantables que la caracterizan.

A mi familia, por haber estado siempre cerca y apoyado en la elección de esta carrera.

A Gaby, por su comprensión durante los momentos de mucho trabajo y por hacerme feliz día a día.

CONTENIDO

1	Introducción	1
1.1	Localización de espigas interictales en epilepsia y FCD	2
1.2	Modelización con fuentes concentradas y distribuidas en ERP	3
1.3	Fuentes fisiológicamente plausibles	4
1.4	Contribuciones originales	5
1.5	Organización de la tesis	8
2	De la electroencefalografía a la resolución del problema inverso	9
2.1	Introducción	9
2.2	Origen de la actividad eléctrica	9
2.3	Electroencefalografía	11
2.3.1	Aproximación cuasiestática	12
2.4	Modelos de fuentes	15
2.4.1	Modelos concentrados	15
2.4.2	Modelos distribuidos	16
2.4.3	Modelos de fuentes variantes en el tiempo	16
2.4.4	Modelos fisiológicamente plausibles	17
2.5	Modelos de cabeza	18
2.5.1	Modelos de capas	18
2.5.2	Modelos realistas	20
2.6	Problema directo	24
2.6.1	Medio conductor de capas homogéneas	26
2.6.2	Medio conductor no homogéneo	27
2.6.3	Resolución con métodos numéricos	27
2.6.4	Modelo de mediciones	28
2.7	Modelos de ruido	29
2.8	Problema inverso	30
2.8.1	Algoritmo MUSIC	32
2.8.2	BESA	35
2.8.3	MNE y sLORETA	36
2.8.4	Ejemplo. Uso de MUSIC en fuentes simuladas puntuales y datos reales	38
3	Dos aplicaciones de la localización de fuentes de actividad cerebral	47
3.1	Introducción	47
3.2	Localización de fuentes en epilepsia	47
3.3	Localización de fuentes en ERP	51
4	Localización de fuentes interictales en pacientes con epilepsia y FCD	55
4.1	Introducción	55

4.2	Selección de pacientes	56
4.3	Adquisición de EEG y posición de electrodos	58
4.4	Adquisición y procesamiento de imágenes de MRI	61
4.5	Marcado y mallado de las lesiones	61
4.6	Corregistro de las coordenadas de electrodos con MRI	63
4.7	Selección de espigas	64
4.8	Localización de fuentes	65
4.9	Análisis de los ECDs y FCDs	67
4.10	Análisis y discusión de los resultados	69
4.11	Conclusiones	75
5	Modelización con fuentes concentradas y distribuidas en ERP	77
5.1	Introducción	77
5.2	Participantes	80
5.3	Presentación de los estímulos	80
5.4	Adquisición de los datos	82
5.5	Selección de los datos	82
5.6	Modelos de cabeza y problema directo	83
5.7	Localización de fuentes	85
5.8	Resultados de sLORETA	85
5.9	Análisis de fuentes concentradas	86
5.10	Análisis de las fuentes distribuidas	90
5.11	Discusión	95
5.12	Conclusiones	99
5.13	Apéndice	100
6	Modelos de fuentes fisiológicamente plausibles	109
6.1	Introducción	109
6.2	Modelo de poblaciones neuronales	112
6.3	Problema directo	118
6.4	Asociación de poblaciones neuronales a la superficie de corteza	120
6.5	Parche de corteza epileptógeno	121
6.6	Simulaciones	124
6.6.1	Modelo de Poblaciones Acopladas pasivas	126
6.6.2	Modelo de Poblaciones Acopladas epileptógenas	129
6.6.3	Modelo de Poblaciones No Acopladas	139
6.7	Resolución espacial del problema inverso	143
6.8	Resolución temporal del problema inverso	148
6.9	Discusión	150
6.10	Conclusiones	155
7	Conclusiones	157
	BIBLIOGRAFÍA	161

LISTA DE ABREVIATURAS

ADHD: trastorno por déficit de atencional con hiperactividad
AI: Índice de activación de región anatómica cortical
BEM: Método de elementos de contorno
CSF: Líquido cefalorraquídeo
DTI: Imágenes por tensor de difusión
ECD: Dipolo equivalente de corriente
ECoG: Electrocorticografía
EEG: Electroencefalografía
ERP: Potencial relacionado a eventos
FCD: Displasia cortical focal
FEM: Método de elementos finitos
FG: Giro fusiforme
fMRI: imágenes de resonancia magnética funcional
GoF: Bondad de ajuste
IC: Corteza intracalcarina
ICA: Análisis de componentes independientes
iEEG: Electroencefalografía intracraneal
IIS: Espiga interictal
ITGtop: Parte tétoro-occipital del giro temporal inferior
LG: Giro lingual
LOCid: División inferior de la corteza occipital lateral
MEG: Magnetoencefalografía
MRI: Imágenes de resonancia magnética
MTG: Giro temporal medio
MTGtop: Parte tétoro-occipital del giro temporal medio
MTGpd: División posterior del giro temporal medio
OFG: Giro fusiforme occipital
OP: Polo occipital
PET: Tomografía por emisión de positrones
PCA: Análisis de componentes principales
PSF: función de dispersión puntual
SCDP: potencia de la densidad de corriente estandarizada
SEEG: Estereoelectroencefalografía
STS: Surco temporal superior
TAC: Tomografía axial computada
TOFC: Corteza fusiforme tétoro-occipital
ZE: Zona epileptógena
ZI: Zona irritativa
ZII: Zona de inicio ictal

INTRODUCCIÓN

El cerebro es el órgano que más nos diferencia a los humanos del resto de los seres vivos y a su vez uno de los más interesantes de estudiar. Su inmensa complejidad nos impide actualmente comprender por completo su funcionamiento. Sin embargo, la ciencia ha dado pasos enormes en su comprensión a diferentes escalas, desde las bases de la biología celular y molecular, hasta estudios de psicología experimental.

Dada la naturaleza del cerebro, formado por millones de neuronas que se comunican entre sí de forma electroquímica, una de las maneras más efectivas para su estudio es el registro de la actividad eléctrica. En el año 1924 el psiquiatra alemán Hans Berger realizó la primer medición conocida de actividad eléctrica cerebral humana utilizando un electroencefalograma. Esta técnica consiste en medir el potencial eléctrico generado por la actividad neuronal por medio de electrodos colocados sobre la superficie del cuero cabelludo. Hoy en día, esta técnica no invasiva proporciona una elevada resolución temporal, del mismo orden de los procesos fisiológicos que le dan origen.

Durante décadas la electroencefalografía (EEG) ha permitido abordar el estudio del cerebro para entender su funcionamiento normal y para estudiar la fisiopatología de diversas enfermedades neurológicas. Actualmente, con el advenimiento de la tecnología, contamos con nuevas herramientas que nos permiten realizar un análisis mucho más profundo de la actividad cerebral. Entre las técnicas desarrolladas en las últimas décadas está la *localización de fuentes de actividad cerebral*, que pretende ubicar las fuentes y determinar algunas de sus características resolviendo el llamado *problema inverso* a partir de un registro de la actividad eléctrica o magnética cerebral. Más específicamente, la localización de fuentes tiene como objetivo describir la localización, extensión, orientación y evolución temporal de las fuentes que generan la actividad medida.

Desde el punto de vista electromagnético el conjunto de neuronas activas del cerebro puede describirse como una distribución de densidad de corriente eléctrica. Las ecuaciones de Maxwell permiten describir la distribución de potencial eléctrico generada por dichas neuronas, y de esta manera pueden predecirse, si la fuente es conocida, las diferencias de potencial que se medirán entre distintos puntos en la superficie de la cabeza. Esta predicción de las mediciones mediante el cálculo del potencial a

partir de una fuente de actividad eléctrica conocida, es el llamado problema directo de EEG.

Estas técnicas no se limitan solo a trabajar con registros de EEG sobre el cuero cabelludo, sino que también pueden ser aplicadas a registros de campo magnético, como la magnetoencefalografía (MEG), a registros de actividad eléctrica tomados con electrodos subdurales, como la electrocorticografía (ECoG) o al registro con electrodos que penetran en el cerebro, como en la estereoelectroencefalografía (SEEG), estos dos últimos denominados genéricamente como EEG intracraneal (iEEG).

Actualmente, la localización de fuentes tiene dos grandes vertientes en neurociencias como son i) para hallar los generadores neurales y las poblaciones neuronales involucradas en procesos cognitivos, sensoriales o motores en experimentos llamados *potenciales relacionados a eventos* (ERP) y ii) para encontrar los generadores de actividad epileptiforme en pacientes con epilepsia.

En el desarrollo de esta tesis se abordan tres líneas íntimamente relacionadas entre si. Estas son: *Localización de espigas interictales en epilepsia y displasias corticales focales (FCD)* (Capítulo 4), *Modelización con fuentes concentradas y distribuidas en ERP* (Capítulo 5), y por último, *Modelos de fuentes fisiológicamente plausibles* (Capítulo 6).

1.1 LOCALIZACIÓN DE ESPIGAS INTERICTALES EN EPILEPSIA Y FCD

La epilepsia es una enfermedad crónica caracterizada por la presencia de crisis recurrentes durante la vida del individuo. La neurofisiopatología que subyace la crisis, es una descarga neuronal hypersincrónica en el sistema nervioso central. La mayoría de los pacientes, aproximadamente el 95 % (Stüve et al., 2001), presenta actividad epileptiforme entre las crisis, lo que se denomina actividad interictal. El tratamiento médico de la epilepsia se basa en el uso de drogas antiepilépticas (AED). Sin embargo, el 30 % de los pacientes con epilepsia no responde positivamente al tratamiento farmacológico (Kwan y Brodie, 2000; World Health Organization, 2005). Para aproximadamente el 50 % de esta población la única solución posible es el tratamiento quirúrgico (Engel, 1998). En estos casos, poder determinar correctamente la zona a resear es fundamental para una correcta evolución post-quirúrgica. Esta zona se denomina *zona epileptógena* (ZE) y se caracteriza por ser la responsable de los eventos ictales (Tallairach y Bancaud, 1966; Chauvel et al., 1987). A su vez, suele estar correlacionada con la *zona irritativa* (ZI), la responsable de la actividad interictal.

Algunos sujetos pueden presentar epilepsia asociada a una *displasia cortical focal* (FCD), un tipo de malformación del desa-

rollo cortical. Este tipo de malformaciones, como su nombre lo indica, suelen estar focalizadas en una región cortical delimitada y ser visibles en imágenes de resonancia magnética (MRI). Sin embargo, la resección de la lesión visible no garantiza que los pacientes queden libres de crisis (Lerner et al., 2009; Rosenow y Lüders, 2001). En la literatura solo un estudio de pacientes con FCD considera la localización de fuentes a partir de actividad interictal en EEG, siendo llamativo que la mayoría de las fuentes se localicen dentro de las FCD (Bast et al., 2004). Otros trabajos localizan la actividad interictal con MEG (Otsubo et al., 2001; Cepeda et al., 2005a; Iida et al., 2005; Widjaja et al., 2008, 2009) o utilizan registros ictales o interictales con iEEG (Cepeda et al., 2005a; Aubert et al., 2009) y hallan las fuentes en la zona lesional, en la lesión y regiones de corteza contigua o en zonas remotas. Esto nos condujo a investigar la asociación existente entre FCD visible en MRI y la localización de fuentes de actividad interictal. Nuestros resultados indican que las fuentes se ubican principalmente formando una capa en las regiones de corteza contigua a la lesión. Distintas mediciones de distancia han sido consideradas para caracterizar esta asociación. Los resultados fueron similares a los obtenidos en MEG, pero con la diferencia de ser factible su obtención con EEG, un equipamiento de costo considerablemente inferior. Este tipo de descripción de la asociación lesión-ZI podría ser de utilidad a la hora de plantear el tratamiento quirúrgico a estos pacientes por medios no invasivos y estudiar así su viabilidad.

1.2 MODELIZACIÓN CON FUENTES CONCENTRADAS Y DISTRIBUIDAS EN ERP

El problema inverso no tiene en general una solución única, por lo que deben hacerse una serie de suposiciones para lograr su resolución. Estas suposiciones normalmente se realizan al formular modelos de la fuente neuronal de actividad eléctrica y del medio en que tiene lugar la actividad electromagnética. Existen muchos aspectos del problema que afectan la solución de los problemas directo e inverso. Entre ellos se pueden mencionar los modelos adoptados para la fuente de actividad eléctrica, para la geometría o configuración espacial de la cabeza y las características electromagnéticas de los tejidos, así como el modelo de los ruidos y perturbaciones que afectan las mediciones en el problema inverso.

En el capítulo 5 de esta tesis, se analiza el error introducido al utilizar distintos modelos de fuente (y de cabeza) en la resolución del problema inverso. En particular se consideran fuentes concentradas de tipo dipolo de corriente equivalente (ECD) úni-

co y fuentes distribuidas del tipo múltiples dipolos en la superficie cortical.

La utilización de modelos de fuentes dipolares es válida cuando la fuente que genera la actividad medida posee dimensiones mucho menores que la distancia entre la fuente y los sensores de medición. Es sabido que cuando las fuentes no cumplen con esta condición los resultados pueden no ser válidos (Kobayashi et al., 2005). Esta condición no siempre se satisface, especialmente cuando se trabaja con ERP, los cuales pueden involucrar extensas regiones de corteza. Sin embargo existen muchos trabajos científicos que utilizan este tipo de fuentes para modelizar la activación cortical frente a estímulos cognitivos. Por otro lado, generalmente los estudios de ERP no cuentan con las MRIs de los sujetos y por ende la geometría de las mismas es desconocida. A la hora de resolver el problema inverso muchos grupos de investigación han usado modelos esféricos o elipsoidales como modelo de cabeza. Esto introduce una fuente de error que podría ser evitada con el uso de modelos más realistas. Para cuantificar cual es el error introducido se realizó un estudio sobre la localización del potencial N170 en el procesamiento de caras y palabras. Este presenta diferentes localizaciones anatómicas en la literatura según el modelo de cabeza utilizado y las restricciones realizadas sobre las fuentes (Schweinberger et al., 2002; Shibata et al., 2002; Rossion et al., 2003; Watanabe, 2003; Itier y Taylor, 2004; Mnatsakanian y Tarkka, 2004; Herrmann et al., 2005; Deffke et al., 2007; Corrigan et al., 2009).

Se observó que el uso de modelos de cabeza esféricos podría traer aparejado errores en la estimación de la localización de la fuente e intensidad de la fuente. Se propuso para soluciones distribuidas un *Índice de activación de regiones anatómicas corticales* (AI) que permite cuantificar la activación de distintas regiones según un atlas de segmentación cortical anatómica. Este análisis tiene implicancias directas sobre las conclusiones que se obtienen al analizar las soluciones al problema inverso.

1.3 FUENTES FISIOLÓGICAMENTE PLAUSIBLES

La mayor parte de las técnicas de resolución del problema inverso utilizan restricciones físicas o matemáticas para obtener una solución única al problema inverso, aunque éstas no representen la fisiología de las fuentes. A pesar de que en muchos casos los resultados obtenidos han sido ampliamente satisfactorios, el uso de modelos de fuentes más realistas permitiría obtener conclusiones aún mejores en cuanto a las zonas que se activan, su conectividad y su dinámica temporal. Esto nos conduce entonces al empleo de modelos de fuentes fisiológicamente plausibles (Jansen y Rit, 1995). En estos modelos, cada pequeño

sector de corteza es representado por tres poblaciones neuronales: neuronas piramidales, interneuronas excitatorias e interneuronas inhibitorias, las que están interconectadas entre sí. Según los ajustes de la ganancia de las ramas de realimentación positiva y negativa del modelo se pueden generar una gran variedad de señales fisiológicas. A su vez estas poblaciones se conectan con otras poblaciones vecinas lo que permite, ajustando correctamente sus parámetros, simular señales de tipo epileptógeno (Wendling et al., 2000). También incorporando información de conectividad con otras zonas del cerebro este modelo permite generar los ritmos cerebrales clásicos (Sotero et al., 2007).

En el capítulo 6 se desarrollan simulaciones de fuentes epileptógenas de tipo parche cortical modeladas con grupos de poblaciones neuronales fisiológicamente plausibles. Con el uso de un modelo de cabeza realista se obtienen registros de ECoG. Luego se analiza el desempeño de distintas técnicas de localización de fuentes en la estimación espacio-temporal de las mismas. Este es el primer paso de un camino, complicado pero factible, que tiene como objetivo la estimación de los parámetros que caracterizan la organización estructural de la red epileptógena involucrada y en particular la conectividad entre las distintas zonas comprometidas. Un modelo satisfactorio para la masa neuronal implicada en el mecanismo epileptógeno permitiría no solamente la resolución del problema inverso sino que brindaría además un mejor conocimiento sobre las causas y desarrollo de la enfermedad y las posibilidades terapéuticas.

1.4 CONTRIBUCIONES ORIGINALES

Varias de las contribuciones originales de esta tesis fueron publicadas en revistas científicas y presentadas en congresos nacionales e internacionales, según se detalla a continuación:

Trabajos relativos al capítulo 4 sobre epilepsia y displasias corticales focales

- *Localización de focos epileptógenos utilizando el método de dipolo equivalente de corriente (ECD) en pacientes con epilepsia y malformaciones del desarrollo cortical (MCD).* Blenkmann, A.; Seifer, G.; Papayannis, C.; Consalvo, D.; Silva, W.; Muravchik, C.; Kochen, S. 5° Congreso Latinoamericano de Epilepsia. Montevideo, Uruguay, noviembre de 2008.
- *Determinación del área cortical necesaria para la visualización de la actividad interictal en el registro de scalp en un paciente con displasia cortical focal.* Seifer, G., Blenkmann, A., Consalvo, D., Silva, W., Muravchik, C., Kochen, S. XLV Congreso Argentino de Neurología, Mar del Plata, diciembre de 2008.

- *Algoritmo MUSIC para la localización de fuentes de actividad cerebral. Simulaciones y ejemplos.* Blenkmann, A., von Ellenrieder, N., Seifer, G., Princich, J.P., Kochen, S., Muravchik, C. XVII Congreso Argentino de Bioingeniería, SABI' 09, Rosario, octubre de 2009.
- *Localización de fuente epileptógena en un paciente con esclerosis hipocámpal y patología dual.* Seifer, G., Blenkmann, A., Consalvo, D., Princich, J.P., Muravchik, C., Kochen, S. XLVI Congreso Argentino de Neurología, Mar del Plata, diciembre de 2009.
- *Non-invasive approach to Focal Cortical Dysplasias: clinical, EEG and neuroimaging features.* Seifer, G., Blenkmann, A., Princich, J.P., Consalvo, D., Papayannis, C., Muravchik, C., Kochen, S. Epilepsy Research and Treatment, 2012, 1-10, 2012.
- *Contribución de las imágenes por tensor de difusión en RM para el diagnóstico de Displasias Corticales Focales.* Princich, J.P., Consalvo, D., Kauffman, M., Seifer, G., Blenkmann, A., Kochen, S. Aceptado para su publicación en Revista de Neurología, noviembre de 2011.
- *Association between equivalent current dipole source localization and focal cortical dysplasia in epilepsy patients.* Blenkmann, A., Seifer, G., Princich, J.P., Consalvo, D., Kochen, S., Muravchik, C. Epilepsy Research, 98(2-3) : 223-231, 2012.

Trabajos relativos al capítulo 5 sobre el uso de fuentes concentradas y distribuidas en ERP

- *Impact of head and source models in N170 component localization: results in control subjects and ADHD patients.* Beltrachini, L.¹, Blenkmann, A.¹, Petroni, A., Urquina, H., Manes, F., Kochen, S., Muravchik, C.H., Ibañez, A. Enviado a Psychiatry Research: Neuroimaging , octubre de 2011.
- *The cortical processing of facial emotional expression is associated to social cognition skills and executive functioning: A preliminary study.* Petroni, A., Canales-Johnson, A., Urquina, H., Guex, R., Hurtado, E., Blenkmann, A., von Ellenrieder, N., Manes, F., Sigman, M., Ibanez, A., Neuroscience Letters, 505(1) : 41-46, 2011.
- *Impact of head models in N170 component source imaging: results in control subjects and ADHD patients.* Beltrachini, L.¹, Blenkmann, A.¹, von Ellenrieder, N., Petroni, A., Urquina,

¹ Ambos autores contribuyeron en partes iguales al trabajo

H., Manes, F., Ibañez, A., Muravchik C.. XVIII Congreso Argentino de Bioingeniería, SABI 2011, Mar del Plata, Argentina, septiembre de 2011.² Publicado en Journal of Physics: Conference Series, 332, 2011.

- *Cortical deficits of emotional face processing in adults with ADHD: Its relation to social cognition and executive function.* Ibanez, A., Petroni, A., Urquina, H., Torrente, F., Torralva, T., Hurtado, E., Guex, R., Blenkmann, A., Beltrachini, L., Muravchik, C., Baez, S., Cetkovich, M., Sigman, M., Lischinsky, A., Manes, F. Social Neuroscience, 6 (5-6), 2011.
- Abnormal neural processing of emotional facial and semantic expressions in adults with euthymic bipolar disorder and their relationships with clinical, cognitive and social cognition profiles. Ibañez, A., Urquina, H., Petroni, A., Baez, S., do Nascimento, M., Guex, R., Hurtado, E., Blenkmann, A., Beltrachini, L., Sigman, M., Lischinsky, A., Torralva, T., Torrente, F., Cetkovich, M. Enviado para su publicación al Journal of Affective Disorders, septiembre de 2011.

Trabajos relativos al capítulo 6 sobre el uso de modelos fisiológicamente plausibles

- *Método de localización semiautomática de electrodos intracraneales a partir de imágenes de TAC y RM.* Blenkmann, A., Seifer, G., Princich, J.P., Consalvo, D., Kochen, S., Muravchik C.H. XLVII Congreso Argentino de Neurología, Mar del Plata, diciembre de 2010.
- *Evidence of Motor-Language Coupling from Early Parkinson Disease and Direct cortical Recordings in Humans.* A. Ibañez, J.F. Cardona, Y. Vidal, A. Blenkmann, P. Aravena, M. Roca, E. Hurtado, M. Nerguizian, G. Gomez-Arevalo, A. Chade, A. Dubrovsky, O. Gershanik, S. Kochen, A.M. Glenberg, F. Manes, T. A. Bekinshtein. Cortex, en prensa, diciembre de 2011.
- *Evaluación de sLORETA para la resolución del problema inverso en ECoG utilizando modelos de poblaciones neuronales fisiológicamente plausibles.* Blenkmann, A.¹, Beltrachini, L.¹, von Ellenrieder, N., Kochen, S., Muravchik C.H. Reunión de Trabajo en Procesamiento de la Información y Control (RPIC2011), Paraná, noviembre de 2011.

² Los autores obtuvieron el segundo premio en el concurso de trabajos del congreso SABI 2011.

1.5 ORGANIZACIÓN DE LA TESIS

En el capítulo 2 se realiza una introducción al problema inverso. Se presenta una formulación matemática del problema directo en EEG, se realiza una descripción de los diferentes modelos de cabeza utilizados y las técnicas de procesamiento de imágenes para obtenerlos en los casos necesarios. Luego se describen distintos algoritmos utilizados para la resolución del problema inverso.

En el capítulo 3 se presentan brevemente los fundamentos de dos campos típicos donde se aplican técnicas de localización de fuentes. Estos son la epilepsia y los ERP. Se describe la implicancia clínica y académica de avanzar en el estudio de la localización de fuentes de actividad cerebral.

En el capítulo 4 se estudia la asociación entre la ubicación de displasias corticales focales en MRI y la ubicación de ECDs obtenidos de la localización de fuentes de espigas interictales de EEG. Se utilizan distintas medidas para caracterizar la asociación espacial de estos.

En el capítulo 5 se analiza la influencia de los modelos de fuente concentrada y distribuida en la localización de las fuentes que dan origen al componente N170 en estudios de ERP. Se consideran a su vez dos modelos de cabeza distintos, un modelo simple de capas esféricas y un modelo de geometría y conductividad eléctrica realista. Se plantea un nuevo índice para la descripción de la activación cortical basado en un atlas anatómico probabilístico.

En el capítulo 6 se presentan los primeros pasos en el uso de modelos de poblaciones fisiológicamente plausibles. Se plantean dos modelos de parches epileptógenos, uno que considera la conectividad entre poblaciones y otro que no lo hace. Se presentan distintas simulaciones variando el tamaño de la región epileptógena y se resuelve el problema directo en iEEG. Finalmente se analiza la reconstrucción espacio-temporal de las fuentes con dos algoritmos distintos para la resolución del problema inverso.

Por último, en el capítulo 7 se presentan las conclusiones generales de esta tesis. Se plantean también posibles líneas de trabajo a futuro en función de los resultados obtenidos.

DE LA ELECTROENCEFALOGRAFÍA A LA RESOLUCIÓN DEL PROBLEMA INVERSO

2.1 INTRODUCCIÓN

Los primeros registros de actividad eléctrica cerebral fueron obtenidos de la corteza de un mono en 1875 (Caton, 1875). Sin embargo, pasaron más de 50 años hasta que Hans Berger (Berger, 1929), un psiquiatra alemán, realizó las primeras mediciones en un humano. Desde ese momento, la electroencefalografía (EEG) se ha convertido en una de las herramientas más importantes para el estudio no invasivo de la actividad cerebral. En un importante número de trabajos se han estudiado los patrones presentes en el EEG del cerebro humano normal y patológico. Las técnicas modernas de localización de fuentes de actividad cerebral permiten mapear las fuentes cerebrales en procesos fisiológicos y fisiopatológicos de forma no invasiva. A su vez, pocos años después del trabajo de Berger, comenzaron a realizarse estudios invasivos en humanos, denominados EEG intracraneal (iEEG) (Engel et al., 2005). En este caso, las nuevas técnicas de localización de fuentes permiten mejorar la resolución espacial en la determinación de las fuentes, siendo este un campo recientemente explorado.

En este capítulo describiremos primero las bases fisiológicas que dan origen a la actividad eléctrica medida en registros de EEG y un planteo matemático con las ecuaciones diferenciales que gobiernan la electroencefalografía. Luego describiremos distintos modelos de fuentes, de cabeza y de ruido utilizados en esta tesis. A continuación, se formula matemáticamente el problema directo y finalmente se plantea el problema inverso, describiendo distintos algoritmos para la resolución de este último. Finalmente se presenta un ejemplo de la resolución del problema inverso con datos simulados y reales.

2.2 ORIGEN DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA

El cerebro humano es la estructura organizada con mayor complejidad conocida. Se estima que en la corteza cerebral, la capa exterior de cerebro, hay 10^{10} neuronas. Estas células son unidades activas que se interconectan entre sí por medio de sinapsis químicas o eléctricas. Existen aproximadamente 10^{14} sinapsis en el cerebro, formando redes de neuronas que procesan la información. Cuando la información es procesada, pequeñas corrientes

circulan por el cerebro dando lugar a los potenciales eléctricos que pueden ser medidos a través del EEG o iEEG (Nunez, 1981; Hämäläinen et al., 1993; Kandel et al., 2000).

La corteza cerebral es una fina capa de 3 a 4 mm de espesor que esta formada de sustancia gris. Tiene una superficie aproximada de 2500 cm² que se encuentra plegada formando cisuras y circunvoluciones, o también llamados surcos y giros respectivamente. El cerebro está dividido en dos hemisferios, izquierdo y derecho, los cuales contienen 4 lóbulos cada uno: frontal, parietal, occipital y temporal. Cada uno de estos lóbulos contiene varias cisuras y circunvoluciones.

Las neuronas del cerebro son las unidades de procesamiento de la información. Sus cuerpos y sus dendritas se alojan en la sustancia gris. La parte interior del cerebro esta ocupada principalmente por las fibras nerviosas, formando la sustancia blanca. Estas fibras son conexiones entre las distintas regiones corticales, denominadas conexiones corticocorticales, así como también conexiones con otras estructuras cerebrales o la periferia.

Las neuronas están compuestas por tres partes, el cuerpo o soma donde se aloja el núcleo y la mayor parte de la maquinaria celular; las dendritas, que son extensiones que reciben estímulos de otras neuronas; y el axón, una fibra que transmite estímulos desde el soma hacia otras células. Los dos principales grupos de neuronas en la corteza son las neuronas piramidales y las interneuronas. Las neuronas piramidales se ubican de forma paralela entre si y perpendiculares a la superficie de la corteza, por lo cual las corrientes iónicas principales dentro de estas también son perpendiculares a la superficie cortical.

Las neuronas, al igual que muchas otras células del organismo, mantienen una diferencia de potencial entre el interior y el exterior, llamado potencial de membrana. En el caso de las neuronas piramidales, durante el estado de reposo es de aproximadamente -70 mV. En las dendritas y el soma, las neuronas reciben los impulsos provenientes de miles de neuronas. Estos impulsos generan en la neurona postsináptica cambios en su potencial de membrana. Estos potenciales se denominan potencial excitatorio postsináptico (PEPS) y potencial inhibitorio postsináptico (PIPS). Los PEPS inducen un aumento en el potencial de membrana, tendiendo a la despolarización de la membrana y los PIPS generan el efecto contrario, tendiendo a la hiperpolarización de la membrana.

Los PEPS y PIPS se integran espacial y temporalmente en la membrana celular, variando el potencial de la misma. Si el potencial de membrana supera un cierto umbral en el cono axónico (una región del soma), la neurona dispara un potencial de acción que viaja por el axón. Este potencial de acción llegará a las sinapsis y generará PEPS o PIPS en las neuronas postsinápticas.

Los PEPS y PIPS implican la circulación de corrientes iónicas en el exterior y el interior de la célula. Por ejemplo, consideremos un PEPS en una de las dendritas apicales de una neurona piramidal. La corriente ingresa a la neurona generando un sumidero de corriente en la ubicación del PEPS. Luego, para cerrar el lazo, la corriente debe circular por la célula y salir por distintos sectores de la membrana celular creando una fuente de corriente. Así, los potenciales en EEG o iEEG son una medida de las corrientes extracelulares producidas por la actividad conjunta de miles o millones de neuronas piramidales. La intensidad de los potenciales medidos está determinada principalmente por el número de neuronas que disparan en sincronía entre sí y no por la actividad total del cerebro(Kandel et al., 2000).

2.3 ELECTROENCEFALOGRAFÍA

La electroencefalografía es una técnica que permite estudiar la actividad eléctrica que tiene lugar en el cerebro. Las mediciones realizadas representan el comportamiento grupal de las neuronas corticales. Existen distintas denominaciones para los registros eléctricos según la ubicación de los sensores. En el caso de EEG las mediciones de potencial eléctrico se realizan mediante sensores ubicados sobre el cuero cabelludo, ver figura 2.1a. A su vez, debido a procedimientos diagnósticos que así lo requieren, en algunos pacientes con epilepsia se colocan electrodos sobre la corteza cerebral y la técnica se denomina electrocorticografía (ECoG), ver figura 2.1b. Estos electrodos suelen estar ordenados en forma de grillas o tiras, y en rigor, clásicamente son subdurales, es decir se colocan directamente sobre la corteza; aunque también se está estudiando el empleo de grillas epidurales (Bleicher et al., 2011), algo menos invasivas. En otros casos los electrodos pueden estar alineados y penetrar el parénquima cerebral en forma de “aguja” en cuyo caso el registro eléctrico se denomina estereoelectroencefalografía (SEEG), ver figura 2.1c. Los registros de ECoG y SEEG se agrupan normalmente como registros intracraneales de EEG (iEEG). Estos poseen una gran resolución espacial de la actividad cerebral dado que se encuentran muy cerca de las fuentes que lo originan, lo cual se traduce también en una mejor relación señal-ruido (SNR).

Otra técnica que permite estudiar la actividad electromagnética del cerebro es la magnetoencefalografía. Consiste en colocar un arreglo de sensores de campo magnético, denominados SQUIDS por encima de la superficie de la cabeza. Los sensores son bobinas superconductoras que permiten medir el campo magnético producido por la actividad de las poblaciones neuronales activas. Estos campos son sumamente pequeños lo cual

impone una serie de características constructivas muy complejas (Hämäläinen et al., 1993)

Existen dos problemas principales asociados con EEG y que se enuncian a continuación, el problema directo y el problema inverso. El problema directo de EEG es el cálculo de la distribución de potencial eléctrico generado por la fuente conocida de actividad eléctrica del cerebro. Por su parte, el problema inverso consiste en estimar parámetros de la fuente de actividad a eléctrica a partir de mediciones de potencial eléctrico en EEG. Las definiciones de problema directo e inverso son extensibles a registros MEG e iEEG dado que las ecuaciones que gobiernan estos problemas son las mismas, las ecuaciones de Maxwell (Franklin, 2005). Estas ecuaciones, con las que se resuelve el problema directo, están dadas por:

$$\nabla \cdot \mathbf{E}(\mathbf{r}, t) = \rho(\mathbf{r}, t) / \epsilon_0, \quad (2.1)$$

$$\nabla \times \mathbf{E}(\mathbf{r}, t) = -\frac{\partial \mathbf{B}(\mathbf{r}, t)}{\partial t}, \quad (2.2)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{B}(\mathbf{r}, t) = 0, \quad (2.3)$$

$$\nabla \times \mathbf{B}(\mathbf{r}, t) = \mu_0 \left(\mathbf{J}(\mathbf{r}, t) + \epsilon_0 \frac{\partial \mathbf{E}(\mathbf{r}, t)}{\partial t} \right), \quad (2.4)$$

donde \mathbf{r} es cualquier punto del espacio, t es el índice de tiempo, $\mathbf{E}(\mathbf{r}, t)$ y $\mathbf{B}(\mathbf{r}, t)$ son los campos eléctrico y magnético respectivamente, $\mathbf{J}(\mathbf{r}, t)$ y $\rho(\mathbf{r}, t)$ son la densidad de corriente y la densidad de carga, $\nabla = \frac{\partial}{\partial x} \mathbf{e}_x + \frac{\partial}{\partial y} \mathbf{e}_y + \frac{\partial}{\partial z} \mathbf{e}_z$ es el operador gradiente. ϵ_0 es la permitividad eléctrica del vacío y μ_0 la permitividad magnética del vacío.

La densidad de corriente total está compuesta por la corriente óhmica y la de polarización

$$\mathbf{J}(\mathbf{r}, t) = \sigma(\mathbf{r}) \mathbf{E}(\mathbf{r}, t) + \frac{\partial \mathbf{P}(\mathbf{r}, t)}{\partial t}, \quad (2.5)$$

donde $\mathbf{P}(\mathbf{r}, t) = (\epsilon(\mathbf{r}) - \epsilon_0) \mathbf{E}(\mathbf{r}, t)$ es el vector de polarización, $\epsilon(\mathbf{r})$ es la permitividad eléctrica del medio y $\sigma(\mathbf{r})$ la conductividad del medio. Para mejor claridad omitiremos las dependencias temporales y espaciales de los campos en cuestión.

2.3.1 Aproximación cuasiestática

De acuerdo a las ecuaciones de Maxwell, la variación de la intensidad de los campos eléctrico y magnético en el tiempo pueden producir ondas electromagnéticas. La aparición de este fenómeno depende de las características electromagnéticas del medio y de la frecuencia de oscilación de los campos.

En el caso de EEG y MEG, los fenómenos que se estudian tienen un rango de frecuencias limitado a menos de 1 KHz, y dadas

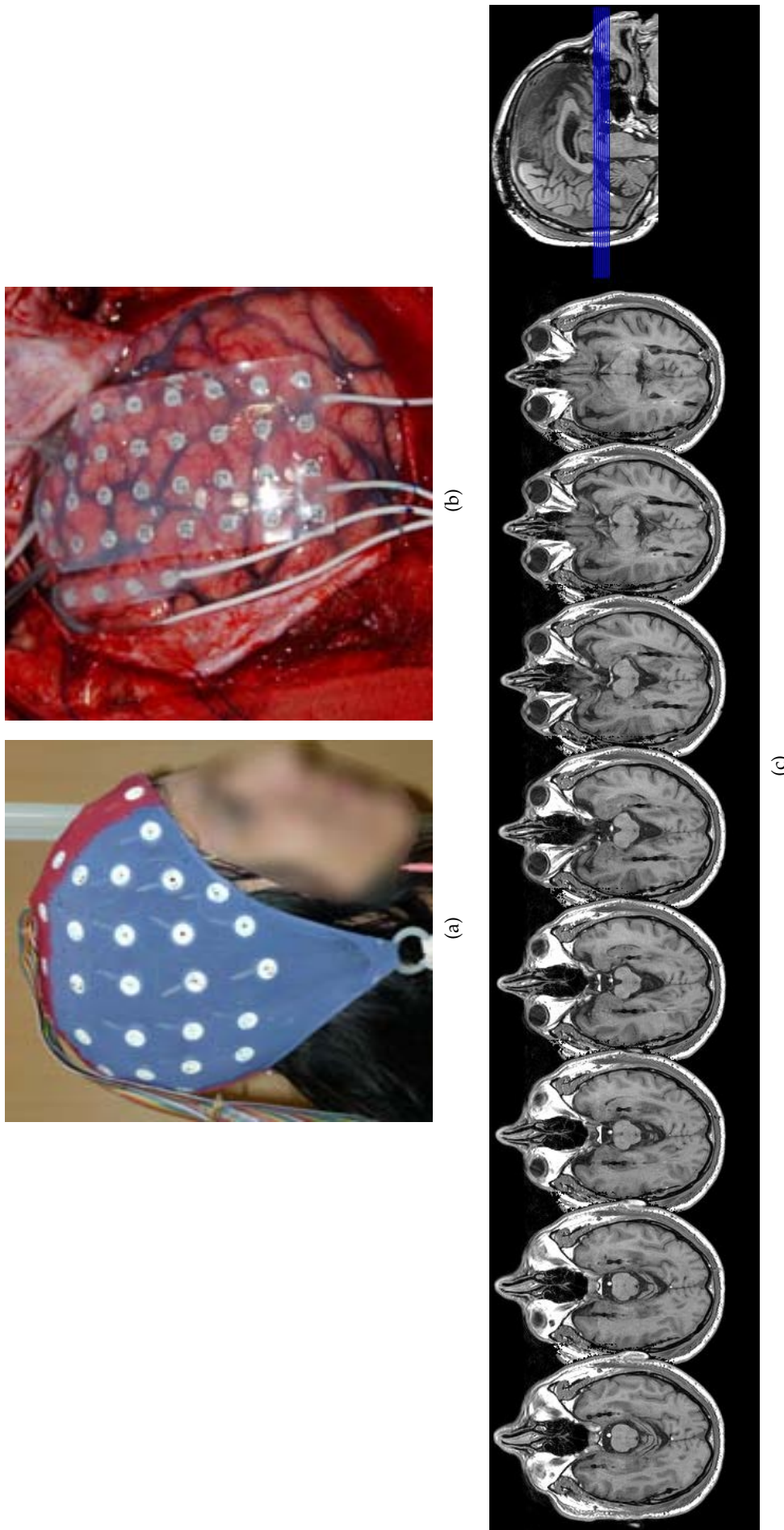


Figura 2.1: Variedad de configuraciones de electrodos para el registro de electroencefalografía. En a) se observa un gorro de 64 electrodos colocados sobre el cuero cabelludo. En b) se observa la colocación de una grilla de 32 electrodos y una tira (strip) de 4 electrodos subdurales para el registro de electrocorticografía (ECoG) en un procedimiento quirúrgico. En c) se observa en distintos cortes axiales de imágenes de resonancia magnética la ubicación de electrodos tipo “aguja” en ambos temporales, para el registro de estereoelectroencefalografía (SEEG). A la derecha se ubican dichos cortes en una vista sagital.

las características electromagnéticas de los tejidos biológicos involucrados, se puede considerar válida la aproximación cuasiestática de las ecuaciones de Maxwell (Hämäläinen et al., 1993). Esta aproximación desacopla los campos eléctrico \mathbf{E} y magnético \mathbf{B} , despreciando los términos en los que aparecen derivadas temporales de los mismos, $\partial\mathbf{E}/\partial t$ y $\partial\mathbf{B}/\partial t$ por su baja incidencia.

Supongamos σ y ϵ uniformes y el campo eléctrico con frecuencia $f = 1 \text{ KHz}$, $E = E_0(\mathbf{r})\exp(j2\pi ft)$.

A partir de 2.4 y 2.5 se tiene

$$\nabla \times \mathbf{B} = \mu_0 \left[\sigma \mathbf{E} + (\epsilon - \epsilon_0) \frac{\partial \mathbf{E}}{\partial t} + \epsilon_0 \frac{\partial \mathbf{E}}{\partial t} \right], \quad (2.6)$$

por lo tanto, para que la aproximación cuasiestática sea válida debe cumplirse $|\sigma \mathbf{E}| \gg |\epsilon \partial \mathbf{E} / \partial t|$. Esto resulta efectivamente así, pues tomando un valor aceptado de conductividad para el cerebro $\sigma = 0,3 \text{ S/m}$ y $\epsilon = 10^5 \epsilon_0$ encontramos que $\epsilon 2\pi f / \sigma \ll 1$ (Hämäläinen et al., 1993; Oostendorp et al., 2000).

Por otro lado, en la ecuación 2.2 el término $\partial \mathbf{B} / \partial t$ debe ser despreciable. Al aplicar el operador rotor en la ecuación 2.2, se tiene

$$\nabla \times \nabla \times \mathbf{E} = -\frac{\partial (\nabla \times \mathbf{B})}{\partial t} = -j2\pi f \mu (\sigma + j2\pi f \epsilon) \mathbf{E}, \quad (2.7)$$

Al calcular la longitud de onda asociada a la solución del problema hallamos que la misma es de orden muy superior al diámetro de una cabeza. Esto implica que la contribución de $\partial \mathbf{B} / \partial t$ al campo eléctrico \mathbf{E} es muy pequeña y por lo tanto despreciable. De esta forma, la aproximación cuasiestática resultante de las ecuaciones de Maxwell es

$$\nabla \cdot \mathbf{E} = \rho / \epsilon, \quad (2.8)$$

$$\nabla \times \mathbf{E} = 0, \quad (2.9)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{B} = 0, \quad (2.10)$$

$$\nabla \times \mathbf{B} = \mu \mathbf{J}. \quad (2.11)$$

Luego, el campo eléctrico puede ser expresado en términos del potencial eléctrico ϕ

$$\mathbf{E} = -\nabla \phi. \quad (2.12)$$

Al aplicar la aproximación cuasiestática, se supone que la fuente de actividad eléctrica varía tan lentamente, que la solución puede calcularse en cada instante como si la fuente fuese constante. Esto significa que la solución del problema directo e inverso seguirá las mismas variaciones temporales que la fuente.

2.4 MODELOS DE FUENTES

Consideraremos dos situaciones particulares de interés donde la actividad eléctrica se concentra en una región localizada del cerebro: en neurología los focos epileptogénicos y en neurociencias los generadores de potenciales relacionados con eventos (ERP).

La actividad eléctrica se origina por la activación casi simultánea o con cierto sincronismo de un gran número de neuronas cercanas. La estructura del tejido cerebral impone una orientación similar a las neuronas vecinas, que se encuentran alineadas formando capas (Hämäläinen et al., 1993).

Cada una de las neuronas puede considerarse una fuente de densidad de corriente, y al ser aproximadamente colineales producen una densidad de corriente neta paralela a la alineación de las neuronas y ubicada en un punto específico del cerebro. En estos casos es posible modelizar el conjunto de neuronas activas mediante una fuente puntual de densidad de corriente, o lo que es equivalente, una fuente dipolar de potencial eléctrico (de Munck et al., 1988). Desde el punto de vista matemático un modelo de fuente puntual simplifica en muchos casos las ecuaciones, permitiendo calcular de manera simple expresiones que involucren la fuente de actividad eléctrica.

Para las fuentes de tipo distribuidas utilizaremos, en general, un modelo que contemple muchas fuentes dipolares distribuidas sobre la superficie cortical. Esta superficie se obtiene normalmente del procesamiento de imágenes de resonancia magnética (MRI).

Es útil dividir la densidad de corriente total \mathbf{J} producida por la actividad neuronal en dos partes. Por un lado la corriente de volumen u óhmica $\mathbf{J}_v = \sigma \mathbf{E}$ y por otro lado \mathbf{J}_0 la densidad de corriente generada por la fuente de interés. Entonces

$$\mathbf{J} = \mathbf{J}_0 - \sigma \nabla \phi. \quad (2.13)$$

2.4.1 Modelos concentrados

El modelo de fuente puntual de densidad de corriente (Sarvas, 1987), comúnmente denominado dipolo equivalente de corriente (ECD), esta dado por la expresión

$$\mathbf{J}_0(\mathbf{r}) = \mathbf{q} \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_0), \quad (2.14)$$

donde \mathbf{q} es el vector de intensidad de la fuente, $\delta(\mathbf{r})$ es la distribución delta de Dirac y \mathbf{r}_0 es la posición de la fuente. Se observa entonces que la fuente queda definida a partir de seis parámetros, tres de posición (componentes del vector \mathbf{r}_0) y tres de intensidad y orientación (componentes del vector \mathbf{q}). El vector \mathbf{q} se denomina también momento de la fuente dipolar de potencial

eléctrico, y puede separarse en intensidad $q = \|\mathbf{q}\|_2$, y orientación $\hat{\mathbf{q}} = \mathbf{q}/q$.

La aplicación de este modelo es válida cuando la distancia entre la fuente y los sensores de medición es mucho mayor que las dimensiones propias de la fuente a modelizar. Caso contrario se puede incurrir en errores al estimar la ubicación de las fuentes (Kobayashi et al., 2005).

2.4.2 Modelos distribuidos

Los modelos de fuentes distribuidas asumen que la fuente ocupa un volumen o una superficie que es responsable de la actividad eléctrica medida. Estos modelos proporcionan una acercamiento más realista que las fuentes concentradas, pero como desventaja implica un aumento en el número de parámetros a estimar en la resolución del problema inverso.

En el desarrollo de esta tesis se considerará en particular el modelo de fuente distribuida a partir de una discretización de la superficie cortical donde se distribuirán dipolos de corrientes en forma pareja entre los elementos de superficie. Restringir el espacio de posibles soluciones a la región disminuye significativamente el número de parámetros y mejora su estimación (Dale y Sereno, 1993). En los casos donde se conoce la geometría real, la orientación de las fuentes se puede mantener normal a la superficie cortical. Sin embargo, en los casos donde la geometría real no es conocida, se utilizan modelos basados en atlas. En estos casos, se obtienen mejores resultados si la orientación de las fuentes se mantiene libre, permitiendo que los modelos se adapten mejor a variaciones de la geometría local (Valdés-Hernández et al., 2009).

Si se suponen N fuentes dipolares puntuales ubicadas sobre la superficie cortical \mathbf{r}_p , con $p = 1, \dots, P$, se tiene que

$$\mathbf{J}_p(\mathbf{r}) = \mathbf{q}_p \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_p), \quad (2.15)$$

donde \mathbf{q}_n es el momento asociado a cada una de las fuentes.

Otra aproximación a las fuentes distribuidas es la desarrollada en Yetik et al. (2006) y Cao et al. (2006), donde se plantean modelos fuentes de tipo parche con un número reducido de parámetros.

2.4.3 Modelos de fuentes variantes en el tiempo

En algunos problemas de procesamiento cognitivo de ERP, o en algunos casos de pacientes con epilepsia, se desea modelar fuentes de actividad que varían con el tiempo (Scherg, 1990).

Uno de los modelos más simples plantea fuentes de densidad de corriente dipolar que varían su intensidad con el tiempo, pero

no así su ubicación u orientación. De esta forma, partiendo de 2.14, podemos expresar la densidad de corriente de la fuente como

$$\mathbf{J}_0(\mathbf{r}, t) = q(t)\hat{\mathbf{q}}\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_0), \quad (2.16)$$

donde $q(t)$ es la intensidad dependiente del tiempo y $\hat{\mathbf{q}}$ la orientación fija (Mosher et al., 1992). La extensión de este modelo dipolar a modelos de fuentes dipolares distribuidas es directa.

También es posible plantear un modelo donde la orientación es variable con el tiempo, i.e. $\hat{\mathbf{q}}(t)$ (Scherg, 1990; Mosher et al., 1992), pero su uso en la literatura no es tan difundido como los anteriores. Otros modelos contemplan el desplazamiento de la fuentes dipolares, por ejemplo sobre una línea que describe su trayectoria (Cao et al., 2005; Yetik et al., 2005) o aún sobre superficies.

2.4.4 Modelos fisiológicamente plausibles

El desarrollo de los modelos anteriores está basado en herramientas habituales en el procesamiento de señales, pero en ningún momento se consideró el uso de modelos que planten restricciones específicas, considerando la fisiología de las fuentes neuronales.

La corteza, como ya se ha mencionado, está conformada por una gran variedad de células; en particular contiene neuronas piramidales, interneuronas excitatorias e interneuronas inhibitorias. La organización de la corteza cerebral es en columnas de 200 -300 μm de diámetro (Mountcastle, 1997). Estas columnas son unidades de procesamiento complejo de la información aferente y poseen conexiones a otras regiones corticales y subcorticales. En una escala superior se encuentran las *macrocolumnas*, compuestas del orden de 100 columnas y con un diámetro aproximado de 1 a 3 mm (Bressler y Tognoli, 2006).

Un modelo matemático que permite contemplar la fisiología del problema es el de modelo de poblaciones neuronales fisiológicamente plausibles o modelo de masa neuronal. Este modelo de parámetros concentrados es descrito en Jansen y Rit (1995), donde se consideran las tres sub-poblaciones, neuronas piramidales, interneuronas excitatorias e interneuronas inhibitorias interconectadas entre sí. Cada una de las sub-poblaciones se encuentra modelada por un sistema de ecuaciones diferenciales de segundo orden que representa el comportamiento del potencial de membrana promedio frente a los potenciales excitatorios o inhibitorios postsinápticos (PEPS y PIPS). Por otro lado una ecuación no lineal modela la relación entre el potencial de membrana promedio de la sub-población y la tasa de disparo de potenciales de acción de la misma. Nótese que este modelo y las

ecuaciones que lo rigen no son a nivel celular, sino a un nivel de abstracción mayor que es el de las macrocolumnas de corteza.

A su vez, las poblaciones neuronales pueden interconectarse entre sí, lo cual agrega un mayor grado de realismo al modelo (Wendling et al., 2000). En otros trabajos se considera un modelo de fuente epileptógena tipo parche donde la conectividad entre las poblaciones no tiene características fisiológicas (Cosandier-Rimélé et al., 2007, 2008).

En el capítulo 6 se presenta el desarrollo completo de este modelo y su aplicación, considerando un modelo de parche epileptógeno donde la excitabilidad y la conectividad entre las poblaciones decrece al aumentar la distancia al centro de éste.

2.5 MODELOS DE CABEZA

La densidad de corriente generada por la fuente de interés circula a través de los tejidos que forman la cabeza. El potencial eléctrico que se genera entre los diversos puntos de la cabeza depende de las características electromagnéticas del medio. Es necesario adoptar un modelo que exprese dichas características. La cabeza está formada por distintos tejidos. En particular tendremos en cuenta la sustancia gris; la sustancia blanca; el tejido óseo en el cráneo; y piel, músculo y grasa en el cuero cabelludo. Si bien las características microscópicas de los tejidos pueden ser heterogéneas, en muchos casos es común suponer características electromagnéticas homogéneas desde el punto de vista macroscópico para los diferentes tejidos (Hämäläinen et al., 1993). Dado que se considera válida la aproximación cuasiestática descrita anteriormente, la permitividad eléctrica de los tejidos no afecta la solución del problema directo de EEG.

2.5.1 Modelos de capas

Este modelo de cabeza consiste de capas de características electromagnéticas constantes, representando diferentes tejidos. De acuerdo a la precisión que se desee se podrán modelizar más o menos tejidos diferentes. El modelo más utilizado en EEG y MEG es un modelo de tres capas, que representan el cerebro, cráneo y cuero cabelludo. Sin embargo es posible aumentar el número de capas si se desean modelizar las diferencias entre cerebelo, materia blanca, materia gris y líquido cefalorraquídeo. Además se supone que la conductividad eléctrica en cada capa es homogénea e isotrópica, es decir que tendrá igual valor en cualquier dirección. Esto representa una aproximación, ya que hay tejidos que presentan direcciones preferenciales, como es el caso del cráneo.

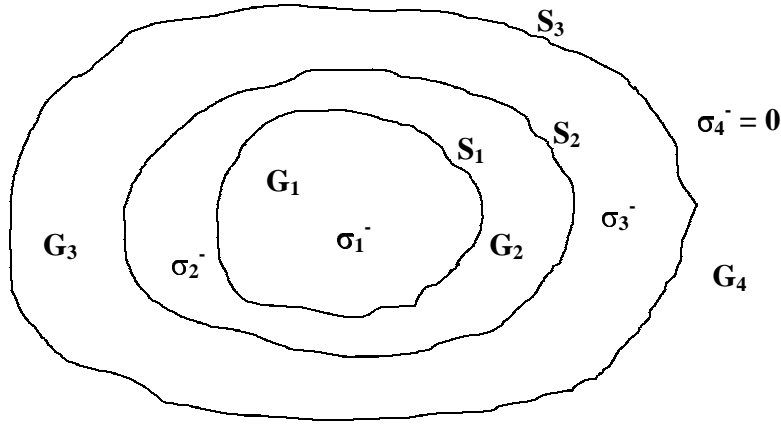


Figura 2.2: Modelo de capas. Diagrama de las distintas capas, conductividades y superficies entre estas.

Los modelos de capas que se utilizarán en esta tesis constan de L capas concéntricas G_l , $l = 1, \dots, L$, siendo G_1 la capa interna. Cada capa tendrá conductividad a eléctrica σ_l , $l = 1, \dots, L+1$, y el medio externo $\sigma_{L+1} = 0$. Las superficies límite entre capas de diferente conductividad S_l , $l = 1, \dots, L$, se supondrán suaves.

Las dimensiones de la capa exterior pueden obtenerse de las coordenadas de los electrodos sobre el cuero cabelludo. En otros casos podrían obtenerse estos valores de mediciones realizadas en MRI, o utilizar valores estándar. En la figura 2.2 se observa una representación bidimensional para el modelo usual de tres capas.

Los valores de conductividad para el cráneo en los últimos años han sido muy discutidos (Oostendorp et al., 2000; Gonçalves et al., 2003; Hoekema et al., 2003). Las técnicas de medición utilizadas, in-vivo, in-vitro, secado y luego remojado en solución salina, etc. arrojan diferentes valores. Además, existe una variabilidad natural entre distintos sujetos y variabilidad con la edad (Oostendorp et al., 2000). Entre las técnicas más prometedoras para determinar la conductividad de cada sujeto in-vivo de forma no invasiva está la tomografía de impedancia eléctrica (EIT) (Gonçalves et al., 2003). Esta técnica consiste en inyectar una corriente conocida a través de un par de electrodos en ubicaciones conocidas y medir el potencial en el resto de la superficie de la cabeza. A partir de estos datos se puede estimar la conductividad en las distintas regiones de la cabeza con baja resolución espacial. Este método puede ser mejorado si la geometría de los distintos tejidos es conocida, por ejemplo por medio MRI u otros métodos de imágenes.

2.5.2 Modelos realistas

Los modelos realistas se obtienen generalmente a partir de MRI y en casos particulares con imágenes de tomografía axial computada (TAC). Dentro de los modelos de cabeza, se puede dividir entre los que contemplan las características anisótropas de los tejidos y los que no lo hacen.

El cráneo es un tejido de conductividad heterogénea y anisótropa, dado que está conformado por dos capas externas de hueso compacto y una capa intermedia de hueso esponjoso. El agua y otras partículas ionizadas pueden moverse con facilidad en la capa esponjosa pero no así en las capas de hueso compacto. Esto convierte al hueso esponjoso en un tejido de conductividad mucho mayor que el hueso compacto (Oostendorp et al., 2000; Hoekema et al., 2003; Wolters et al., 2006). La sustancia blanca también presenta una conductividad anisótropa debida a la conductividad de los axones que la conforman, la relación entre la dirección normal y paralela es de aproximadamente 1:10 (Nicholson, 1965).

Los modelos que no contemplan la anisotropía requieren información sobre la geometría de las superficies que delimitan los distintos tejidos de la cabeza. En cambio, los modelos que contemplan la anisotropía del tejido deben representar cada punto del volumen de la cabeza. En general esta descripción se hace discretizando las superficies o el volumen en una malla de elementos finitos de contorno o volumen respectivamente. Cualquiera de estos dos modelos requiere de información sobre la geometría de los distintos tejidos que conforman la cabeza. La técnica no invasiva por excelencia para obtener esta información son las imágenes de resonancia magnética nuclear.

En la clínica médica las MRIs son muy utilizadas. Es una técnica no invasiva que permite realizar estudios estructurales y funcionales de cuerpo humano, y en particular del cerebro. El fenómeno de la resonancia magnética nuclear para la obtención de imágenes se basa en la propiedad que muestran principalmente los protones de hidrógeno al introducirlos en un potente campo magnético. Estos pueden absorber energía de ondas electromagnéticas de radiofrecuencia (RF) a su propia frecuencia de resonancia (excitación) y posteriormente emitirlos (relajación). La emisión de estas ondas de RF es captada por bobinas cercanas y utilizada para formar las imágenes. Los protones de hidrógeno se encuentran en las moléculas de agua, un material que constituye la mayoría de los tejidos del cuerpo humano. La relajación de los protones dependerá de las características del tejido. De esta forma, la intensidad de cada voxel de imagen representa las características magnéticas del tejido estudiado. Normalmente, esta intensidad es visualizada en escala de grises. Las

características de las imágenes dependen principalmente de dos de los parámetros que definen la excitación por pulsos de RF, el tiempo de relajación (TE) y el tiempo de repetición (TR). Variando estos últimos se obtienen distintas secuencias de imágenes. Otro parámetro de interés es el tamaño de los voxels, asociado al campo de visión (en inglés field of view) y al espesor de corte (Castillo, 1995).

La secuencia T1-weighted permite visualizar y distinguir claramente los tejidos que conforman la cabeza, ver figura 2.3a. Con distintos niveles de grises se puede observar el cuero cabelludo, el cráneo, el líquido cefalorraquídeo (LCR), la sustancia gris y la sustancia blanca, entre otros. Esto nos permite la realización de modelos de cabeza acorde a la geometría real de cada sujeto. En caso de que no se cuente con las MRI necesarias, se puede utilizar el promedio de las imágenes de muchos sujetos normales, como por ej., la provista por el International Consortium of Brain Mapping (ICBM), un promedio de 152 MRI alineadas de sujetos normales (Mazziotta et al., 2001), ver figura 2.3b.

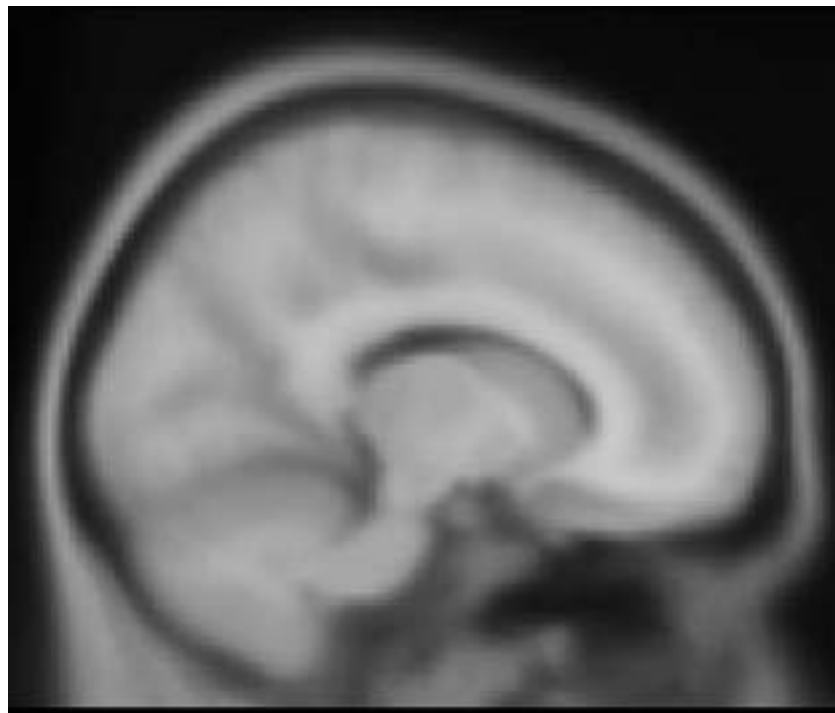
Por otro lado, una de técnicas más modernas de MRI son las imágenes de tensor de difusión (DTI). Estas permiten obtener información de la difusión de protones de hidrógeno dentro del cerebro. La difusión de las moléculas de agua dentro de la fibras cerebrales en la sustancia blanca es anisótropa, debido a que la membrana celular y las capas externas de mielina presentan barreras para la difusión en direcciones que no son paralelas a la orientación de la fibra. La dirección de mayor difusión coincide con la orientación de la fibra. Esta información se representa en el *tensor de difusión* y es calculado para un determinado número de voxels dentro de un volumen de interés. Así, los distintos valores de tensor de difusión en cada voxel están asociados a la geometría de los tractos, siendo favorecida en la orientación de estos últimos (Jellison et al., 2004). Con esta técnica se obtiene una serie de imágenes donde cada una corresponde a la difusión de protones en una dirección del espacio. Estas direcciones están dadas por un gradiente de campo magnético. De esta forma, mientras más direcciones de gradiente permite el equipo de resonancia, más información sobre la difusión se posee. La información proveniente de los distintos gradientes puede ser representada por medio de una descomposición en autovalores y autovectores.

2.5.2.1 Segmentación de tejidos en MRI

El primer paso para obtener un modelo realista es la segmentación de la MRI en los distintos tejidos de interés. Normalmente estos son: cuero cabelludo, cráneo, LCR y cerebro. Eventualmente se puede distinguir entre sustancia gris y sustancia blanca. Existen distintas técnicas para realizar la segmentación de



(a)



(b)

Figura 2.3: Imágenes de resonancia magnética en secuencia T1. Pueden observarse los distintos tejidos en distintos niveles de grises. a) Imagen proveniente de un paciente con epilepsia. b) Imagen del atlas ICBM 152, promedio de 152 MRI de sujetos normales. Puede notarse que esta última no posee contornos claramente definidos debido a la promediación.

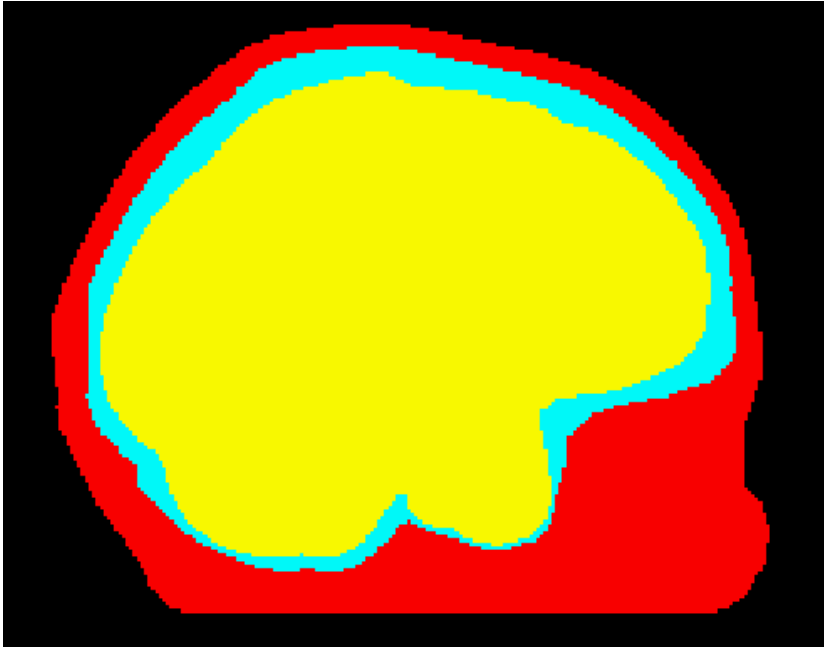


Figura 2.4: Corte sagital donde se observa la segmentación de la imagen de resonancia magnética en cuero cabelludo (rojo), cráneo (cian) y cerebro (amarillo). La segmentación fue realizada utilizando el algoritmo BET (Jenkinson et al., 2005). El corte corresponde con la imagen 2.3a.

tejidos a partir de MRI, basadas en los niveles de señal o basadas en la utilización de atlas. En particular, en la realización de esta tesis, se utilizó el algoritmo *Brain Extraction Tool* (BET) (Jenkinson et al., 2005), incluido en *FMRI Software Library* (FSL) (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>). En la figura 2.4 se observa la segmentación de la cabeza a partir de la imagen T₁-weighted (o simplemente T₁) donde se consideran 3 capas: cuero cabelludo, cráneo y cerebro.

Es de interés poder segmentar la sustancia gris y sustancia blanca por separado para poder restringir el espacio de las posibles fuentes de actividad cerebral a la primera (Dale y Sereno, 1993). Así, para lograr un modelo de fuentes distribuidas en la superficie cortical como el utilizado en los capítulos 5 y 6 se segmentó la sustancia gris y la sustancia blanca utilizando una intensidad umbral para separar ambos tejidos. Esta aproximación sumamente simple permite muy buenos resultados.

2.5.2.2 Mallado

El mallado de las imágenes segmentadas es el paso siguiente para obtener un modelo de cabeza realista. En el caso de los modelos que no contemplan la anisotropía de los tejidos, se describen las superficies entre los distintos tejidos segmentados por medio de mallas de triángulos, ver figura 2.5a). En esta tesis las

mallas se obtuvieron utilizando el algoritmo BET-Surf incluido en FSL.

Por otro lado, los modelos de cabeza que contemplan las características anisótropas de la conductividad requieren un mallado completo del volumen de la cabeza para poder asignar a cada uno de los elementos un tensor de conductividad. La información del tensor de conductividad para cada elemento del volumen esta asociada a la información contenida en el tensor de difusión de las imágenes de DTI. En el año 2001, Tuch y colaboradores (Tuch et al., 2001) demostraron que el tensor de difusión y el tensor de conductividad pueden ser descriptos por los mismos autovectores. También encontraron que la relación entre estos tensores puede ser aproximada por una relación lineal, con un error pequeño y acotado. De esta forma, a partir de DTI se puede obtener un tensor de conductividad para cada voxel.

En el desarrollo de esta tesis se utilizó el toolbox ISO2Mesh para Matlab (Fang y Boas, 2009) que permite realizar un mallado volumétrico a partir de la segmentación de MRI. Luego, a cada elemento de volumen del mallado se le asigna un tensor de conductividad. Por las características técnicas de DTI, este método es sensible a la difusión en sustancia blanca y no en cráneo, dado que la densidad de protones es muy inferior en el último. Esto implica el uso de valores estándar de tensor de conductividad para el cráneo, a pesar de que este tejido es uno de los más variables entre sujetos (Oostendorp et al., 2000; Gonçalves et al., 2003; Hoekema et al., 2003; Lai et al., 2005).

Por último, en caso de no poseer las MRI de los sujetos y estar trabajando con un atlas de MRI, como el ICBM 152, también existe la posibilidad de contemplar la información de DTI utilizando atlas de imágenes de tensor de difusión, como el provisto por Mori y colaboradores obtenido de 81 participantes sanos (Mori et al., 2008), ver figura 2.5b).

Debe tenerse en cuenta que en algunos casos el algoritmo de segmentación puede cometer errores en el procesamiento de la MRI, principalmente en el cráneo. Esto se traduce en errores en el mallado posterior de las interfases. Muchas veces estos errores deben ser corregidos manualmente para evitar problemas en la resolución del problema directo. Con esta finalidad en el desarrollo de esta tesis se utilizó el software MeshLab (Visual Computing Lab-ISTI-CNR, <http://meshlab.sourceforge.net>).

2.6 PROBLEMA DIRECTO

El problema directo en EEG consiste en calcular el potencial en la superficie del cuero cabelludo, y/o el campo magnético en el exterior de la cabeza, dada una fuente de corriente de características conocidas.

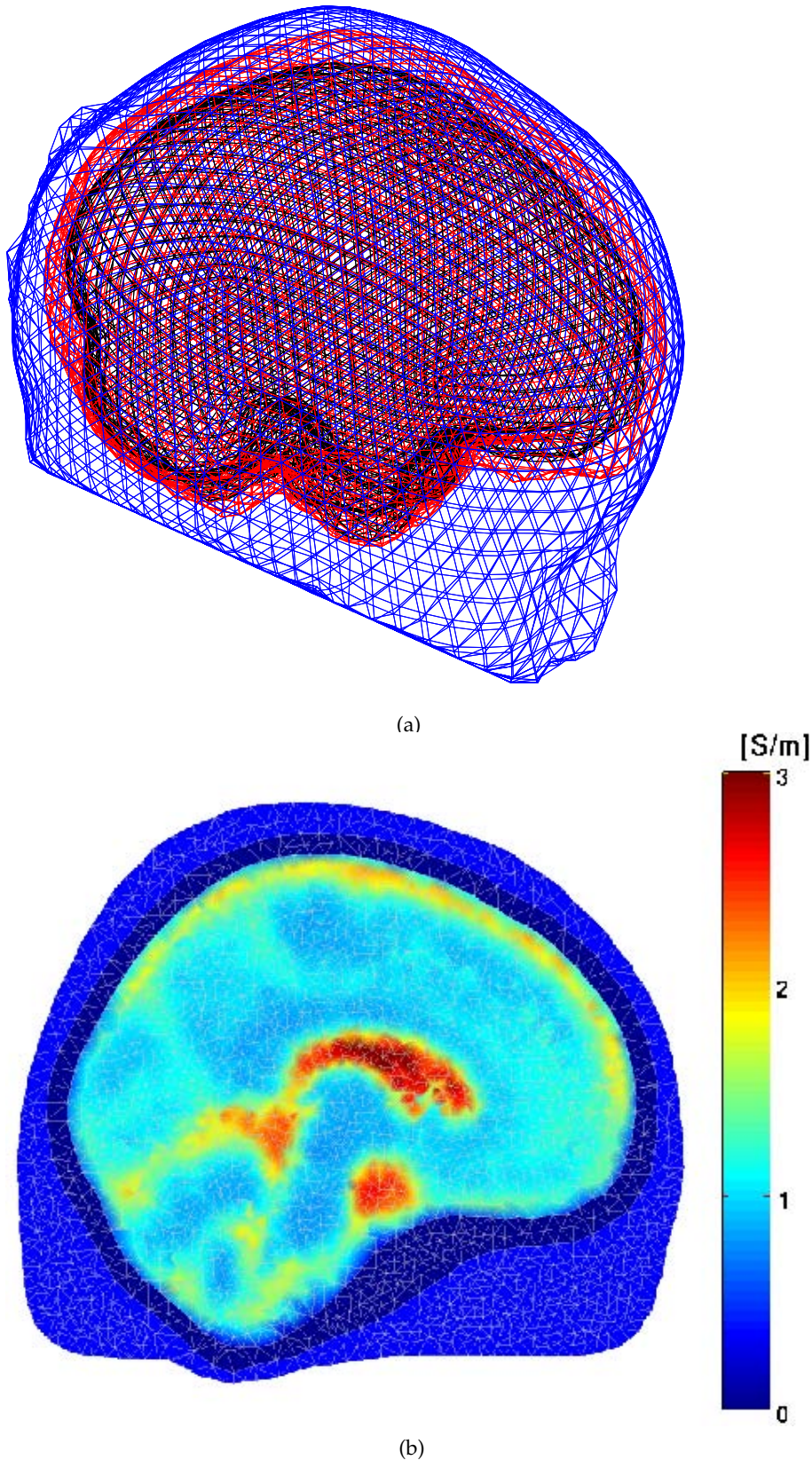


Figura 2.5: a) Mallado superficial de los tejidos segmentados. Se observan las mallas de las interfases aire - cuero cabelludo en azul, cuero cabelludo - cara externa del cráneo en rojo y cara interna del cráneo - cerebro en negro. b) Mallado volumétrico de la cabeza basado en el atlas de MRI ICBM 152 (Mazziotta et al., 2001) y en el atlas de DTI (Mori et al., 2008). Se observa en escala de colores la conductividad promedio de cada elemento de volumen.

Partiendo de la ecuación 2.13 y tomando la divergencia de la densidad de corriente

$$\nabla \bullet \mathbf{J}(\mathbf{r}) = \nabla \bullet \mathbf{J}_0(\mathbf{r}) - \nabla \bullet (\sigma(\mathbf{r}) \nabla \phi(\mathbf{r})), \quad (2.17)$$

donde \mathbf{r} es un punto del volumen. Dado que al aplicar el operador divergencia a la ecuación 2.11 se obtiene $\nabla \bullet \mathbf{J}(\mathbf{r}) = 0$, entonces

$$\nabla \bullet (\sigma(\mathbf{r}) \nabla \phi(\mathbf{r})) = \nabla \bullet \mathbf{J}_0(\mathbf{r}). \quad (2.18)$$

Consideraremos dos modelos distintos, uno de capas homogéneas de distinta conductividad y otro de conductividad no homogénea e anisótropa.

2.6.1 Medio conductor de capas homogéneas

En primer lugar resolveremos el caso de un medio conductor homogéneo; de la ecuación 2.18 se llega a la ecuación de Poisson

$$\nabla^2 \phi = \nabla \bullet \mathbf{J}_0 / \sigma, \quad (2.19)$$

donde $\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$ es el operador Laplaciano. Esta ecuación diferencial y sus condiciones de contorno definen la distribución de potencial ϕ en la superficie de la cabeza producto de una fuente de corriente \mathbf{J}_0 . La solución de esta ecuación puede obtenerse analíticamente en algunos pocos casos de geometría simple o numéricamente con técnicas de elementos finitos, para configuraciones geométricas realistas.

En el caso más simple, al suponer un medio conductor homogéneo de dimensiones infinitas, la solución a la ecuación 2.19 es la integral sobre un volumen V que contiene a \mathbf{J}_0 (Sarvas, 1987)

$$\phi(\mathbf{r}) = -\frac{1}{4\pi\sigma} \int_V \mathbf{J}_0(\mathbf{r}') \frac{(\mathbf{r} - \mathbf{r}')}{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|^3} dv', \quad (2.20)$$

donde dv' es el diferencial de volumen. Denotamos la norma de un vector $\mathbf{r} = (x_1, \dots, x_n)^T$ como $\|\mathbf{r}\| = (x_1^2 + \dots + x_n^2)^{1/2}$, donde T indica transpuesta.

En el caso de encontrarse la fuente en un medio conformado por capas homogéneas concéntricas como el descrito en la sección 2.5.1, el potencial eléctrico en el punto \mathbf{r} sobre la superficie S_l puede calcularse como (Sarvas, 1987)

$$\frac{(\sigma_l^- + \sigma_l^+)}{2} \phi(\mathbf{r}) = \phi_0(\mathbf{r}) - \frac{1}{4\pi} \sum_{i=1}^L (\sigma_i^- + \sigma_i^+) \int_{S_i} \phi(\mathbf{r}') \frac{(\mathbf{r} - \mathbf{r}')}{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|^3} dS', \quad (2.21)$$

donde

$$\phi_0(\mathbf{r}) = -\frac{1}{4\pi} \int_V \mathbf{J}_0(\mathbf{r}') \frac{(\mathbf{r} - \mathbf{r}')}{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|^3} dv', \quad (2.22)$$

es el potencial obtenido con la misma fuente en un medio de dimensiones infinitas. σ_l^- y σ_l^+ son las conductividades de las capas internas y externas a S_l respectivamente.

Si consideramos el uso de una fuente dipolar como la descrita en la ecuación 2.14, el cálculo de 2.22 se reduce a

$$\phi_0(\mathbf{r}) = -\frac{1}{4\pi} \mathbf{q} \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}_0}{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}_0\|^3}. \quad (2.23)$$

Para otras configuraciones de fuentes, 2.22 puede calcularse numéricamente.

Puede notarse claramente que la ecuación 2.21 tiene dos partes bien delimitadas, por un lado un término dependiente de la densidad de corriente de la fuente y por otro lado un término que representa la configuración geométrica -o geometría, para decirlo brevemente- del medio conductor y su comportamiento eléctrico.

2.6.2 Medio conductor no homogéneo

En el caso de un medio conductor no homogéneo, planteamos como condición de borde que la densidad de corriente normal a la superficie de la cabeza es nula

$$\sigma(\mathbf{r}) \nabla \phi(\mathbf{r}) \mathbf{n} = 0, \quad (2.24)$$

donde \mathbf{n} es el versor normal a la superficie externa. La ecuación anterior y la ecuación 2.18 definen de forma diferencial el problema a resolver.

2.6.3 Resolución con métodos numéricos

En el caso de un modelo de capas de conductividad homogénea e isótropa puede hallarse una solución al problema directo por medio del método de elementos de contorno (BEM). BEM logra reducir el problema de volumen a sólo considerar lo que ocurre en las interfases y disminuyendo el tamaño del sistema a resolver para obtener la solución. Para ello se requiere una discretización de las superficies S_l que conforman las interfases, generalmente con una malla de triángulos $\Delta_i^k, k = 1, \dots, K$ de pequeña superficie, ver figura 2.5. Una discretización de las integrales de superficie, ecuación 2.21, permite llevar el problema a una descripción matricial

$$\Phi = \mathbf{G} \Phi_0, \quad (2.25)$$

donde Φ es el vector de potenciales en las caras de los triángulos que forman las distintas superficies, Φ_0 el potencial generado

por la fuente si el medio fuese homogéneo de dimensiones infinitas y \mathbf{G} es una matriz que contempla las características geométricas de la cabeza pues sus entradas son integrales de superficie. De forma similar a lo observado en 2.21 se observa la dependencia del potencial con la fuente por un lado y con la geometría del medio conductor por otro.

Finalmente, la solución para una única fuente se obtiene resolviendo un sistema de K ecuaciones lineales para cada superficie S_l . La descripción de esta solución excede el espectro de esta tesis. Se recomienda al lector referirse a [Hämäläinen et al. \(1993\)](#); [Muravchik y Nehorai \(2001\)](#); [Fuchs et al. \(2002\)](#) para detalles descriptivos y metodológicos.

En el caso de un modelo conductor no homogéneo de conductividad anisótropa, el problema puede resolverse mediante el método de elementos finitos (FEM). Para esto es necesario discretizar el volumen conductor en una malla de elementos de pequeño volumen, usándose en general tetraedros, por su simplicidad. Este método permite contemplar la anisotropía del medio conductor, con lo cual se pueden realizar modelos más realistas que con el uso de BEM. Como desventaja, la cantidad de elementos en FEM es muy superior que en BEM, aunque en general con matrices ralas. El alto número de elementos demanda mayor capacidad de cálculo numérico, mientras que tener sistemas con matrices ralas relaja este requisito. El desarrollo de este método excede el propósito de esta tesis por lo que se recomienda al lector referirse a [Wolters et al. \(2006\)](#); [Beltrachini et al. \(2008\)](#).

2.6.4 Modelo de mediciones

Asumiendo que el registro de EEG se hace por medio de M electrodos distribuidos sobre el cuero cabelludo con ubicaciones \mathbf{r}_m , $m = 1, \dots, M$, podemos modelar el vector de mediciones

$$\mathbf{v} = \boldsymbol{\phi} + \mathbf{e} = [\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_M]^T + \mathbf{e} \quad (2.26)$$

donde $\phi_m \in \mathbb{R}$ es el potencial eléctrico la coordenada \mathbf{r}_m y \mathbf{e} es el ruido electrónico y de modelización. El potencial $\boldsymbol{\phi}$ en los electrodos puede expresarse en términos de la actividad producida por fuentes dipolares distribuidas dentro de la cabeza. Suponiendo P dipolos de corriente de momento \mathbf{q}_p ubicados en \mathbf{r}_p , $p = 1, \dots, P$, cuyos componentes cartesianos son $\mathbf{q}_p = [q_x^p, q_y^p, q_z^p]^T$. El potencial generado por las fuentes y medido en los sensores es

$$\boldsymbol{\phi} = \mathbf{L}\mathbf{q}, \quad (2.27)$$

$$\begin{bmatrix} \phi_1 \\ \vdots \\ \phi_M \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{l}_{11} & \cdots & \mathbf{l}_{1P} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \mathbf{l}_{M1} & \cdots & \mathbf{l}_{MP} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{q}_1 \\ \vdots \\ \mathbf{q}_P \end{bmatrix},$$

donde \mathbf{L} es la matriz “lead field” de dimensiones $M \times 3P$ cuyos elementos $\mathbf{l}_{mp} = [l^{mp_x}, l^{mp_y}, l^{mp_z}]$ relacionan el potencial medido en el electrodo m generado por las distintas componentes del dipolo de corriente \mathbf{q}_p . Nótese que \mathbf{q} es un vector de dimensiones $3P \times 1$ que contiene todas las posibles fuentes de actividad eléctrica.

Los componentes de la matriz *lead field* \mathbf{L} , relacionan linealmente el potencial en \mathbf{r}_m generado por un dipolo en \mathbf{r}_p con orientación \mathbf{e}_j e intensidad $\mathbf{1}$ y pueden describirse como

$$l^{mp_j} = g(\mathbf{r}_m, \mathbf{r}_p, \mathbf{e}_j), \quad (2.28)$$

donde $j = \{x, y, z\}$ y $g(\mathbf{r}_m, \mathbf{r}_p, \mathbf{e}_j)$ es una función no lineal que se obtiene por medio de la resolución del problema directo. Esta resolución puede ser de tipo analítica o numérica mediante BEM o FEM.

El potencial ϕ_m medido en un punto es la combinación lineal de la actividad de cada una de las fuentes activas pesado por la proyección a ese electrodo, dado por los componentes de la fila m de la matriz \mathbf{L} , es decir

$$\phi_m = l_x^{m1} q_x^1 + l_y^{m1} q_y^1 + l_z^{m1} q_z^1 + \dots + l_x^{mP} q_x^P + l_y^{mP} q_y^P + l_z^{mP} q_z^P \quad (2.29)$$

Este modelo instantáneo puede extenderse a un modelo variante en el tiempo, donde se consideran N instantes de tiempo

$$\begin{aligned} \Phi &= \mathbf{LQ}, \quad (2.30) \\ \begin{bmatrix} \phi_{11} & \dots & \phi_{1N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_{M1} & \dots & \phi_{MN} \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} \mathbf{l}_{11} & \dots & \mathbf{l}_{1P} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \mathbf{l}_{M1} & \dots & \mathbf{l}_{MP} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{q}_{11} & \dots & \mathbf{q}_{1N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \mathbf{q}_{P1} & \dots & \mathbf{q}_{PN} \end{bmatrix}, \end{aligned}$$

donde $\phi_{mn} \in \mathbb{R}$ es el potencial eléctrico medido en el electrodo m , $m = 1, \dots, M$, en el instante de tiempo n , $n = 1, \dots, N$. La matriz \mathbf{Q} posee dimensiones $3P \times N$ y cada una de sus filas representa la variación temporal de la intensidad de un componente ($q_x^p(t), q_y^p(t)$ o $q_z^p(t)$) de una fuente dipolar \mathbf{q}_p .

2.7 MODELOS DE RUIDO

El ruido en las mediciones es un factor sumamente importante que puede afectar las soluciones del problema inverso de manera considerable. En esta tesis consideraremos dos fuentes de ruido principales en las mediciones. Uno de estas fuentes es el ruido térmico generado en los distintos componentes del circuito electrónico de medición e interfaces electroquímicas electrodo-piel. Este ruido aditivo lo modelizamos como ruido blanco de banda limitada, con distribución Gaussiana, de media cero e independiente en cada canal de registro.

En general, desde el punto de vista neurológico, se desea estudiar la actividad neuronal relacionada con un evento en una región particular del cerebro. En estas condiciones la actividad de las restantes neuronas, o *actividad cerebral de fondo*, no es de interés y puede considerarse como ruido, ya que contamina el estudio del fenómeno de interés. Esta es la principal causa de ruido en EEG y MEG, y frecuentemente se puede modelizar mediante ruido aditivo Gaussiano de media nula. Dado que puede ser producido por grandes conjuntos de neuronas abarcando amplias zonas del cerebro (de Munck et al., 1992), es razonable suponer una correlación espacial para este término del ruido (de Munck et al., 1992; Huizenga et al., 2002).

En Huizenga et al. (2002) se desarrolla un modelo paramétrico que considera la correlación espacial del ruido de actividad o cerebral de fondo. Este modelo propone una función de correlación $\rho(d)$ para el ruido entre dos puntos de la cabeza separados una distancia d

$$\rho(d) = e^{-(d/\alpha)^\beta}, \quad (2.31)$$

con $\alpha = 35,7 \text{ mm}$ y $\beta = 1,02$.

Otro modelo de la actividad cerebral de fondo que consideraremos en esta tesis es el que se desarrolla a partir del modelo de fuentes fisiológicamente plausibles. En este modelo se considera una fuente fisiológicamente plausible en cada ubicación discretizada de la superficie cortical. Cada una de estas fuentes genera una actividad eléctrica que puede ser independiente o no de las otras poblaciones y es asociada a un dipolo de corriente. Finalmente, se obtiene el potencial eléctrico en los sensores resolviendo el problema directo. Este modelo será desarrollado en profundidad en el capítulo 6.

Debemos notar que las fuentes de ruido consideradas en esta tesis no contemplan los artefactos de medición producto del movimiento de los sujetos y los sensores, el ruido producido por la actividad eléctrica muscular, ocular o cardíaca. Estas fuentes pueden afectar por completo los registros de EEG y hacer inviable su análisis. Con el objetivo de desafectar estas fuentes de ruido se han desarrollado una gran cantidad de técnicas automáticas y semiautomáticas. Estas permiten modelizar y detectar este tipo de ruidos, basadas en el análisis de componentes independientes (ICA), análisis frecuenciales, etc. Sin embargo, en esta tesis este tipo de ruidos y artefactos se supone que ha sido rechazado por medio del análisis visual del registro de EEG por profesionales entrenados.

2.8 PROBLEMA INVERSO

El problema inverso en EEG consiste en hallar la fuente de actividad eléctrica que produce una señal, de la que se toman medi-

ciones \mathbf{V} , recolectadas por M sensores en N instantes de tiempo. Si suponemos un modelo de mediciones como el planteado en la sección 2.6.4

$$\mathbf{V} = \mathbf{\Phi} + \mathbf{E} = \mathbf{LQ} + \mathbf{E}, \quad (2.32)$$

el objetivo se centra en encontrar la configuración de las fuentes \mathbf{Q} que originó estas mediciones. Dado que la cantidad de posibles fuentes P es mucho mayor que la cantidad de sensores el problema no tiene una solución única, i.e. existen infinitas combinaciones de \mathbf{Q} que dan origen a \mathbf{V} . Para obtener una solución única los distintos algoritmos plantean restricciones físicas, matemáticas y/o fisiológicas. También pueden considerarse restricciones provistas por otras modalidades, como en el registro simultáneo de EEG y resonancia magnética funcional (fMRI) (Bé-nar et al., 2006; He et al., 2011).

Adicionalmente, \mathbf{E} es una matriz que contempla el ruido de las mediciones y de modelización -incluyendo el ruido de fondo cerebral- para todos los instantes de tiempo. Una correcta definición de las características \mathbf{E} permite una mejora en la estimación de las fuentes. El mismo razonamiento se aplica para el caso de una única muestra temporal o modelo instantáneo, es decir $N = 1$.

Las soluciones al problema inverso pueden dividirse en dos grandes categorías dependiendo del modelo de fuente que emplean, las de fuentes concentradas (por ej.: fuentes dipolares) o fuentes focales, generalmente descriptas por métodos paramétricos; y las de fuentes distribuidas o métodos de imágenes de fuente (en inglés, source imaging) generalmente descriptas con métodos no paramétricos. Los modelos paramétricos estiman 6 parámetros por cada dipolo de corriente, 3 coordenadas espaciales y 3 componentes del momento. En caso de modelos que restrinjan la ubicación u orientación de las fuentes, los parámetros a estimar se ven reducidos. Entre los métodos dipolares más conocidos se encuentran Multiple Signal Classification (MUSIC) (Mosher et al., 1992), un método basado en el análisis de subespacios y el programa comercial denominado BESA, en inglés Brain Electric Source Analysis (Scherg y Von Cramon, 1986)

Por otra parte, los métodos distribuidos suponen una gran cantidad de fuentes fijas distribuidas uniformemente en todo el cerebro o en la superficie cortical. La orientación de los dipolos suele ser fija, aunque puede ser un parámetro a estimar junto con las amplitudes o magnitudes de los dipolos. Entre los algoritmos más utilizados se encuentran el estimador de norma mínima (en inglés Minimum Norm Estimates) (MNE) (Pascual-Marqui, 1999a; Grech et al., 2008), el estimador de norma mínima pesada (WMNE) (Pascual-Marqui, 1999a; Grech et al., 2008), tomografía eléctrica de baja resolución (en inglés LOw Resolution Electrical Tomography) (LORETA) (Pascual-Marqui et al., 1994),

LORETA estandarizado (sLORETA) (Pascual-Marqui, 2002). Estos algoritmos se basan en encontrar una solución minimizando la norma del error, entre la señal medida y la señal sintetizada por las fuentes de la solución, variando una función de peso.

En las próximas subsecciones describimos los algoritmos MUSIC, BESA, MNE y sLORETA utilizados en esta tesis.

2.8.1 Algoritmo MUSIC

La técnica de clasificación de múltiples señales proviene del análisis de señales de radares desarrollada inicialmente por Schmidt (Schmidt, 1986). Una década después Mosher y colaboradores (Mosher et al., 1992) introdujeron esta técnica en el análisis de fuentes de actividad cerebral. El algoritmo MUSIC se basa en análisis de subespacios de señal y ruido, encontrando la solución al problema como aquella que maximiza la proyección de las mediciones en el espacio de señal o que minimiza la proyección en el espacio de ruido.

2.8.1.1 Formulación

Partiendo de la ecuación 2.30 planteamos el desarrollo del algoritmo para un modelo de R fuentes dipolares con ubicación y orientación fijas, es decir, que no varían con el tiempo. Esto no implica que el dipolo no pueda tener distintas orientaciones para una única ubicación en el espacio. Nótese que en este caso R es un número reducido de fuentes, normalmente mucho menor que el número de sensores, por ejemplo 3. Denotamos con

$$\mathbf{M} = \begin{bmatrix} \hat{\mathbf{m}}_1 & & 0 \\ & \ddots & \\ 0 & & \hat{\mathbf{m}}_R \end{bmatrix} \quad (2.33)$$

a la matriz de dimensiones $3R \times R$ que contiene los vectores de momentos $\hat{\mathbf{m}}_R = [m_x^p, m_y^p, m_z^p]^T$ de cada fuente dipolar, donde $\|\hat{\mathbf{m}}_p\|_2 = 1$. Denotando la intensidad de cada fuente como S_p , esta queda separada de la orientación, y es considerada en la matriz \mathbf{S} . Entonces, las variaciones temporales de cada fuente quedan incluidas en

$$\mathbf{S} = \begin{bmatrix} S_{11} & \cdots & S_{1N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ S_{R1} & \cdots & S_{RN} \end{bmatrix} \quad (2.34)$$

Así, podemos plantear

$$\Phi = \mathbf{LQ} = \mathbf{LMS}, \quad (2.35)$$

donde a diferencia del modelo de la ecuación 2.30, cada fuente ubicada en \mathbf{r}_p mantiene su orientación fija.

Se define una medida de desempeño del ajuste como el cuadrado de la norma de Frobenius

$$J_{LS} = \|\mathbf{V} - \mathbf{H}\mathbf{S}\|_F^2, \quad (2.36)$$

donde $\mathbf{H} = \mathbf{L}\mathbf{M}$. El objetivo del método es encontrar el conjunto de ubicaciones, orientaciones e intensidades variantes temporalmente $\{\mathbf{r}_p, \mathbf{e}_j, \mathbf{S}\}$ que minimizan J_{LS} . Un abordaje simple a la solución consiste en buscar de forma exhaustiva para cada dipolo p , $p = 1, \dots, R$, los 3 parámetros de ubicación y los 3 parámetros de orientación para cada instante de tiempo n , es decir, un total de $6nR$ parámetros.

Suponiendo que las ubicaciones y orientaciones son conocidas, por ende \mathbf{H} , la solución de la matriz \mathbf{S} que minimiza J_{LS} es

$$\mathbf{S} = \mathbf{H}^+ \mathbf{V}, \quad (2.37)$$

donde \mathbf{H}^+ es la pseudo-inversa de Moore-Penrose definida como

$$\mathbf{H}^+ = \mathbf{\Psi}_H \mathbf{\Sigma}_H^{-1} \mathbf{\Upsilon}_H^T, \quad (2.38)$$

siendo $\mathbf{H} = \mathbf{\Upsilon}_H \mathbf{\Sigma}_H \mathbf{\Psi}_H^T$ es la descomposición en valores singulares (SVD). Esta minimización de \mathbf{S} es válida para todos los conjuntos $\{\mathbf{r}_p, \mathbf{e}_j\}$, incluido el óptimo $\{\mathbf{r}_p, \mathbf{e}_j\}^*$ que minimiza J_{LS} . Luego podemos expresar la función de costo de la forma

$$J_{LS} = \|\mathbf{V} - \mathbf{H}\mathbf{H}^+ \mathbf{V}\|_F^2 = \|(\mathbf{I} - \mathbf{H}\mathbf{H}^+) \mathbf{V}\|_F^2 \quad (2.39)$$

$$= \|(\mathbf{I} - \mathbf{P}_H) \mathbf{V}\|_F^2 = \|\mathbf{P}_H^\perp \mathbf{V}\|_F^2, \quad (2.40)$$

donde \mathbf{I} es la matriz identidad, \mathbf{P}_H es la matriz de proyección sobre el espacio columna de \mathbf{H} y \mathbf{P}_H^\perp proyecta sobre su complemento ortogonal, el espacio nulo izquierdo de \mathbf{H} . Luego, descomponiendo en valores singulares la matriz de M potenciales medidos en cada uno de N instantes, resulta $\mathbf{V} = \mathbf{\Upsilon}_V \mathbf{\Sigma}_V \mathbf{\Psi}_V^T$, y podemos reescribir la función de costo como

$$J_{LS} = \|\mathbf{P}_H^\perp \mathbf{\Upsilon}_V \mathbf{\Sigma}_V \mathbf{\Psi}_V^T\|_F^2 = \|\mathbf{P}_H^\perp \mathbf{\Upsilon}_V \mathbf{\Sigma}_V\|_F^2 \quad (2.41)$$

$$= \|\mathbf{P}_H^\perp \mathbf{W}\|_F^2, \quad (2.42)$$

donde descartamos el término $\mathbf{\Psi}_V^T$ dado que matrices ortogonales conservan la norma Frobenius y finalmente definimos $\mathbf{W} = \mathbf{\Upsilon}_V \mathbf{\Sigma}_V$ de dimensiones $M \times M$. Estas se pueden reducir a $M \times R$, donde R son la cantidad de autovalores significativamente mayores de cero, dando una indicación del número de fuentes dipolares efectivas R de un total posible de M . Nótese que los otros autovalores no son nulos debido al ruido en las mediciones.

2.8.1.2 Procedimiento

El primer paso del algoritmo MUSIC consiste en hallar una matriz \mathbf{P}^\perp tal que minimice

$$J_l = \left\| \mathbf{P}^\perp \mathbf{V} \right\|_F^2. \quad (2.43)$$

Sea $\mathbf{V} = \mathbf{Y}_V \boldsymbol{\Sigma}_V \boldsymbol{\Psi}_V^T = \mathbf{V} = [\mathbf{Y}_{V_R}, \mathbf{Y}_{V_{M-R}}] \boldsymbol{\Sigma}_V \boldsymbol{\Psi}_V^T$ donde \mathbf{Y}_{V_R} (de dimensiones $M \times R$) contiene los vectores singulares asociados a los R valores singulares mayores y $\mathbf{Y}_{V_{M-R}}$ los remanentes, podemos expresar la mejor aproximación de \mathbf{V} de rango R como $\mathbf{V}_R = \mathbf{Y}_{V_R} \mathbf{Y}_{V_R}^T \mathbf{V}$. Luego, el mejor proyector en el espacio ortogonal es

$$\mathbf{P}^\perp = \mathbf{Y}_{V_{M-R}} \mathbf{Y}_{V_{M-R}}^T. \quad (2.44)$$

El siguiente paso consiste en encontrar la mínima proyección ortogonal de $\mathbf{H} = \mathbf{LM} = [\mathbf{h}_1, \dots, \mathbf{h}_R]$ en \mathbf{P}^\perp , donde $\mathbf{h}_p \in \mathbb{R}^m$ es la ganancia para un solo dipolo. La ortogonalidad entre \mathbf{P}^\perp y \mathbf{H} implica que cada \mathbf{h}_p sea ortogonal a \mathbf{P}^\perp , entonces podemos realizar una búsqueda sobre todas las ubicaciones posibles de las fuentes \mathbf{r}_i , teniendo para cada una de ellas un vector de ganancia asociado \mathbf{h}_i . Definimos así la función de costo para cada posible ubicación de fuente como

$$J_f(i) = \frac{\left\| \mathbf{P}^\perp \mathbf{h}_i \right\|_2^2}{\left\| \mathbf{h}_i \right\|_2^2}. \quad (2.45)$$

Notese que $\mathbf{h}_i = \mathbf{L}_i \hat{\mathbf{m}}_i$, donde $\mathbf{L}_i = [\mathbf{l}_{1i}, \dots, \mathbf{l}_{Mi}]^T$ es la matriz de lead field de $M \times 3$ para las tres componentes ortogonales del dipolo ubicado en \mathbf{r}_i . Entonces, minimizar

$$J_f(i) = \frac{\left\| \mathbf{P}^\perp \mathbf{L}_i \hat{\mathbf{m}}_i \right\|_2^2}{\left\| \mathbf{L}_i \hat{\mathbf{m}}_i \right\|_2^2}, \quad (2.46)$$

resulta equivalente a encontrar el mínimo autovalor

$$J_f(i) = \lambda_{\min} \left\{ \mathbf{Y}_{L_i}^T \mathbf{P}^\perp \mathbf{Y}_{L_i} \right\} \quad (2.47)$$

$$= \lambda_{\min} \left\{ \mathbf{Y}_{L_i}^T \mathbf{Y}_{V_{M-R}} \mathbf{Y}_{V_{M-R}}^T \mathbf{Y}_{L_i} \right\}, \quad (2.48)$$

donde $\mathbf{L}_i = \mathbf{Y}_{L_i} \boldsymbol{\Sigma}_{L_i} \boldsymbol{\Psi}_{L_i}^T$ es la descomposición en valores singulares que contempla solo los autovalores distintos de cero. Finalmente, la orientación $\hat{\mathbf{m}}_i$ que hace mínima la función de costo $J_f(i)$ es el autovector asociado a λ_{\min} .

Nótese que el problema se ha reducido simplemente a calcular el mínimo autovalor de matrices de 3×3 para cada una de las ubicaciones espaciales de las fuentes. Los R $J_f(i)$ de menor valor denotan la ubicación de los dipolos y conforman \mathbf{H} . Por último solo resta calcular la serie temporal como $\mathbf{S} = \mathbf{H}^+ \mathbf{V}$.

2.8.1.3 Subespacios de señal y ruido

Para el correcto desempeño del algoritmo MUSIC tres hipótesis deben cumplirse. En primer lugar la matriz \mathbf{H} debe ser de rango R , es decir las columnas de la matriz de ganancia \mathbf{H} de los componentes dipolares no pueden ser combinación lineal de otro dipolo. A su vez, las secuencias temporales de los distintos dipolos, i.e. las filas de la matriz \mathbf{S} deben ser linealmente independientes entre sí o asincrónicos. Por último, el ruido aditivo en las mediciones \mathbf{E} es considerado como ruido blanco con media cero espacial y temporalmente y varianza σ^2 . Luego, $\varepsilon \{ \mathbf{E}_t \mathbf{E}_t^T \} = \sigma^2 \mathbf{I}$, donde $\varepsilon \{ \bullet \}$ es el operador esperanza.

Considerando la autocorrelación espacial de las mediciones $\mathbf{V} = \mathbf{H}\mathbf{S} + \mathbf{E}$

$$\mathbf{R}_V = \varepsilon \{ \mathbf{V}_t \mathbf{V}_t^T \} \quad (2.49)$$

$$= \varepsilon \{ [\mathbf{H}\mathbf{S}_t + \mathbf{E}_t] [\mathbf{H}\mathbf{S}_t + \mathbf{E}_t]^T \} \quad (2.50)$$

$$= \mathbf{H}\mathbf{R}_S\mathbf{H}^T + \sigma^2\mathbf{I}, \quad (2.51)$$

donde $\mathbf{R}_S = \varepsilon \{ \mathbf{S}_t \mathbf{S}_t^T \}$. Podemos presentar la descomposición en autovalores

$$\mathbf{R}_V = \mathbf{\Pi}\mathbf{\Lambda}\mathbf{\Pi}^T = [\mathbf{\Pi}_S, \mathbf{\Pi}_E] \begin{bmatrix} \mathbf{\Lambda}_S & \\ & \mathbf{\Lambda}_E \end{bmatrix} [\mathbf{\Pi}_S, \mathbf{\Pi}_E]^T, \quad (2.52)$$

donde $\mathbf{\Lambda}_S$ es la matriz diagonal que contiene los R autovalores mayores y $\mathbf{\Pi}_S$ los autovectores asociados. $\mathbf{\Lambda}_E = \sigma^2\mathbf{I}$ es la matriz diagonal asociada al ruido y $\mathbf{\Pi}_E$ los autovectores correspondientes. Dadas las suposiciones anteriores se deriva que $\mathbf{\Pi}_S$ genera el subespacio de señal. Por otro lado, el subespacio complemento ortogonal generado por $\mathbf{\Pi}_E$ es el subespacio de ruido. De esta forma podemos redefinir la ecuación 2.48 como

$$J_f(i) = \lambda_{\min} \left\{ \mathbf{Y}_{L_i}^T \mathbf{\Pi}_E \mathbf{\Pi}_E^T \mathbf{Y}_{L_i} \right\}. \quad (2.53)$$

Normalmente $\mathbf{\Pi}_E$ no es conocida, por lo cual puede ser estimada de los datos empíricos $\hat{\mathbf{R}}_V = (1/n)\mathbf{V}\mathbf{V}^T$.

Debe tenerse en cuenta que uno de los puntos débiles de MUSIC es que se debe conocer a priori la cantidad de dipolos a estimar. En algunos casos esto puede ser trivial dada la fisiología o fisiopatología del problema, sin embargo en algunos casos no. En la última situación puede aplicarse distintos criterios para estimar la cantidad de parámetros a determinar según los datos y el modelo planteado (Chen et al., 1991; Yetik et al., 2005).

2.8.2 BESA

El algoritmo de localización de fuentes desarrollado en Scherg y von Cramon (1985), es un algoritmo que contempla un modelo

de fuente dipolar espacio-temporal. En este algoritmo se plantea, al igual que en MUSIC, que una fuente dipolar pueden explicar la actividad eléctrica de una pequeña región de corteza. De esta forma, con uno o unos pocos dipolos es posible tener un modelo de la activación cortical de un proceso fisiológico normal o patológico donde las fuentes son focales. Este método de localización de fuentes forma parte del paquete de software comercial Brain Electrical Source Analysis (BESA) (BESA GmbH, Germany, <http://www.besa.de/>).

Se describe a continuación el algoritmo iterativo que considera fuentes de ubicación y orientación fija, siguiendo de la ecuación 2.30.

El primer paso consiste en establecer una ubicación \mathbf{r}_0 y orientación \mathbf{e}_0 inicial preestablecidas por el usuario, lo cual define una matriz $\mathbf{H}_0 = \mathbf{L}_0\mathbf{M}_0$. Luego, se estima la serie temporal $\mathbf{S}_i = \mathbf{L}_i^+ \mathbf{M}_i$ y el potencial sintetizado en los electrodos $\mathbf{V}'_i = \mathbf{L}_i \mathbf{S}_i$ donde en una primera instancia $\mathbf{L}_i = \mathbf{L}_0$ y $\mathbf{M}_i = \mathbf{M}_0$. Posteriormente se calcula la varianza residual (RV) entre el potencial medido \mathbf{V} y el sintetizado \mathbf{V}' . Finalmente, con esta información se varían iterativamente los parámetros de ubicación y orientación, y se vuelven a realizar los mismos cálculos hasta que la RV es minimizada.

2.8.3 MNE y sLORETA

Una de las primeras aproximaciones a la resolución del problema inverso utilizando modelos distribuidos es la estimación de norma mínima (MNE). En este método la única restricción que se aplica a la solución es que la potencia de la solución debe ser mínima (Pascual-Marqui, 1999a; Grech et al., 2008). Una técnica posterior es el algoritmo sLORETA desarrollado por Pascual-Marqui en el año 2002 (Pascual-Marqui, 2002). sLORETA es una método para la resolución del problema inverso basado en la solución de norma mínima y luego en una estandarización de los resultados obtenidos. Es una técnica ampliamente utilizada en la localización de fuentes con registros de EEG y especialmente en ERP. Uno de sus principales atractivos es la localización precisa en los casos de fuentes ideales puntuales o dipolares sin ruido adicionado (Sekihara et al., 1997), aún cuando otros algoritmos comparten esta propiedad, incluyendo MUSIC.

2.8.3.1 Solución de norma mínima

La solución de norma mínima es una solución independiente para cada instante de tiempo. Partiendo del modelo de mediciones instantáneas $\mathbf{v} = \boldsymbol{\phi} + \mathbf{e} = \mathbf{L}\mathbf{q} + \mathbf{e}$, tomando \mathbf{v} y \mathbf{L} respecto al po-

tencial de referencia promedio, el objetivo consiste en minimizar la función de costo

$$J_{MNE} = \|\mathbf{v} - \mathbf{L}\mathbf{q}\|_2 + \alpha \|\mathbf{q}\|_2. \quad (2.54)$$

La solución a este problema puede obtenerse de la estimación Bayesiana del problema inverso (Tarantola, 2004), tomando como matriz de covarianza a priori de las fuentes $\mathbf{S}_q = \mathbf{I}$, y como matriz de covarianza a priori de las mediciones debido al ruido $\mathbf{S}_v^e = \alpha\mathbf{H}$. Se asume también que la activación a priori de las fuentes es de media cero, por lo cual el estimador de norma mínima es

$$\hat{\mathbf{q}} = \mathbf{T}\mathbf{v}, \quad (2.55)$$

$$\mathbf{T} = \mathbf{L}^T \left(\mathbf{L}\mathbf{L}^T + \alpha\mathbf{H} \right)^+, \quad (2.56)$$

donde $\mathbf{H} = \mathbf{I} - \mathbf{1}/M$ es la matriz u operador de referencia promedio, siendo $\mathbf{1}$ una matriz de unos.

La solución de MNE es dependiente de α , el parámetro de regularización de Tikhonov en la estimación de la densidad de corriente. Al ser aumentado la solución al problema inverso se presenta de forma más distribuida y suave. Dicho de otra forma, el parámetro regula los componentes de frecuencia espacial de la solución. Valores más altos de α presentan una frecuencia de corte menor para el filtro pasa bajos espacial (Michel et al., 2009). La correcta definición de este parámetro es fundamental para una correcta localización de las fuentes de interés. Tener información a-priori de la localización y extensión de las fuentes puede ser muy útil para su determinación. A su vez, existen distintas técnicas para determinar el valor de α . Lin et al. (2006) presenta una aproximación de α considerando la relación señal ruido de los datos. Otros autores plantean la utilización de validación cruzada para su correcta definición, siendo este procedimiento mucho más demandante en términos computacionales (Pascual-Marqui, 1999b).

2.8.3.2 Estandarización

Dado que $\boldsymbol{\phi}$ y \mathbf{e} se suponen como estadísticamente independientes, la varianza de las mediciones es

$$\mathbf{S}_v = \mathbf{L}\mathbf{S}_q\mathbf{L}^T + \mathbf{S}_v^E, \quad (2.57)$$

y la varianza de la actividad de las fuentes es

$$\mathbf{S}_{\hat{q}} = \mathbf{T}\mathbf{S}_v\mathbf{T}^T = \mathbf{L}^T \left(\mathbf{L}\mathbf{L}^T + \alpha\mathbf{H} \right)^+ \mathbf{L}. \quad (2.58)$$

Finalmente sLORETA consiste en calcular la potencia de la densidad de corriente estandarizada (SCDP) (en inglés standarized current density power) para cada punto discreto del espacio de soluciones

$$\hat{\mathbf{q}}_p^T [\mathbf{S}_{\hat{q}}]_{pp}^{-1} \hat{\mathbf{q}}_p, \quad (2.59)$$

donde $\hat{\mathbf{q}}_p$ es el estimador de corriente para la fuente ubicada en \mathbf{r}_p y $[\mathbf{S}_{\hat{\mathbf{q}}}]_{pp}$ de dimensiones 3×3 es el bloque diagonal p – ésimo de $\mathbf{S}_{\hat{\mathbf{q}}}$.

El factor SCDP consiste en una relación entre la densidad de corriente estimada al cuadrado y la varianza de este estimador. Mientras más grandes sean los valores de SCDP, mayor será la densidad de corriente al cuadrado en esa área de corteza comparada con la varianza en ese sector, por lo cual la probabilidad de que esa zona esté realmente activa será mayor.

La suavidad en la solución, impuesta por la restricción de norma mínima, es coherente con estudios de electrofisiología que muestran que las poblaciones neuronales vecinas se activan de forma altamente correlacionada (Vaadia et al., 1995; Smith y Kohn, 2008).

2.8.4 Ejemplo. Uso de MUSIC en fuentes simuladas puntuales y datos reales

Para probar el desempeño del algoritmo MUSIC (Mosher et al., 1992) con un modelo realista de cabeza y un modelo de ruido correlacionado espacialmente, se llevaron a cabo distintas simulaciones de EEG. Luego, se estudió la localización de 5 espigas interictales comparando el algoritmo MUSIC y el software comercial BESA.

2.8.4.1 Modelización

Para generar un modelo de cabeza realista se utilizó una MRI de un paciente con epilepsia del Hospital Ramos Mejía de Buenos Aires. Específicamente, una secuencia anatómica T1 con 160 cortes de 1 mm, FOV de 256 mm y una matriz de 256×256 . Se registraron también las coordenadas espaciales reales en tres dimensiones de 64 electrodos de EEG ubicados sobre el cuero cabelludo del paciente. Estas fueron adquiridas por medio de un lápiz electromagnético PATRIOT (Polhemus, USA) y el software *3D Electrode Acquisition* desarrollado en nuestro equipo de trabajo (San Martín et al., 2007). Más detalles sobre la adquisición de los datos pueden hallarse en la sección 4.3.

La imagen de MRI fue segmentada y mallada siguiendo los procedimientos detallados en la sección 2.5.2. Luego, se ajustaron las coordenadas de los electrodos sobre la malla que describe la superficie del cuero cabelludo. El sistema de ejes utilizados fue el de la convención neurológica, Right - Anterior - Superior (RAS), en el sistema de coordenadas dado por las imágenes de resonancia magnética.

A partir de la descripción de las mallas de cuero cabelludo, cráneo y cerebro y las coordenadas de los electrodos, un miem-

bro de nuestro laboratorio (N. von Ellenrieder) resolvió el problema directo con BEM, para una grilla de puntos discretos dentro del cerebro con una resolución espacial de 2 mm. La relación entre las conductividades de cerebro, cráneo y cuero cabelludo utilizadas fue $1 : 1/15 : 1$ (Oostendorp et al., 2000).

2.8.4.2 Simulaciones

Se eligió, para la simulación de la fuente, la coordenada $\mathbf{l} = (122, 114, 135)^T$ (figura 2.6a)), donde se ubicó un dipolo fijo con orientación $\mathbf{m} = [0,548 \ 0,329 \ 0,768]^T$.

Se consideró un registro de 80 muestras de longitud, teniendo en cuenta que esto representa 400 ms en un sistema donde la frecuencia de adquisición es de 200 Hz. Se plantearon 3 casos distintos, donde el período de actividad de la señal fue: *a*) 30 muestras (30m), *b*) 25 muestras (25m) y *c*) 20 muestras (20m). Estos valores tratan de ajustarse a posibles casos reales de espigas epileptógenas. La amplitud de la fuente se consideró variable en el tiempo, como se muestra en la figura 2.6.

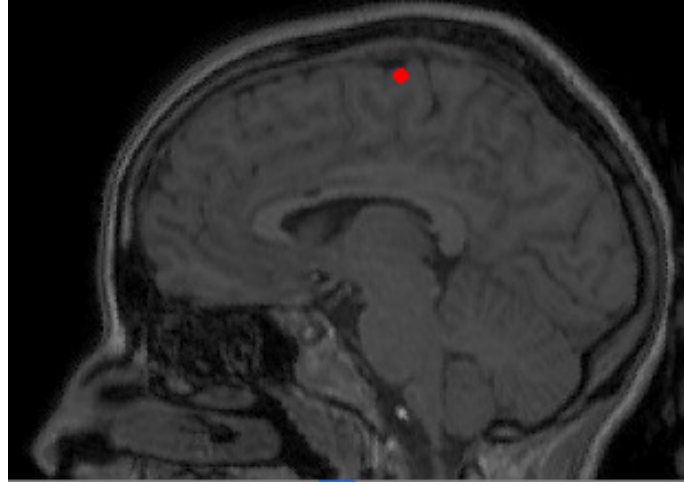
Una de las principales fuentes de perturbaciones en localización de fuentes es generada por las neuronas que no forman parte de la ZE. Esta actividad fue modelizada con ruido blanco Gaussiano (WGN) correlacionado espacialmente como fue descrito en la sección 2.7 (Huizenga et al., 2002).

Dado que el algoritmo utilizado contempla WGN no correlacionado espacialmente, se analizó el comportamiento del mismo en dos situaciones distintas: *i*) WGN no correlacionado de media nula y desvío estándar $5,5 \mu\text{V}$ (WGN_{nc}) y *ii*) WGN correlacionado espacialmente de media nula y desviación estándar de $5 \mu\text{V}$, más un componente de WGN de media nula y un desvío estándar de $0,5 \mu\text{V}$ (WGN_c+WGN_{nc}). Este último contempla la actividad de fondo y el ruido electrónico.

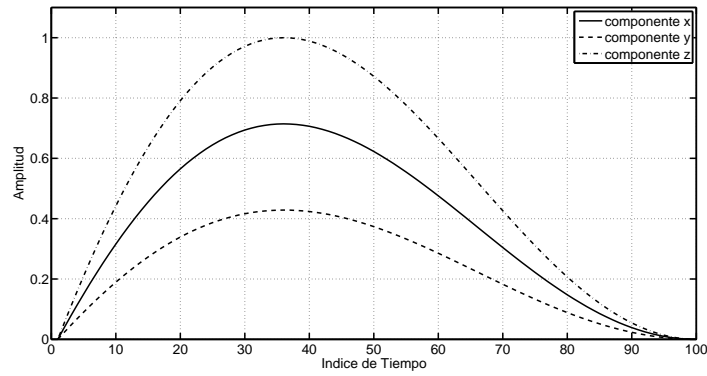
En todos los casos, la relación señal ruido se calculó como $SNR = A_s / (2,2\sigma)$, donde A_s es el valor máximo de la señal generada por el dipolo ubicado en \mathbf{l} y σ el desvío estándar del ruido. La SNR fue variada de forma equiespaciada entre 1,5 y 3,5 con pasos de 0,5, realizándose 100 corridas o simulaciones para cada uno de los casos.

2.8.4.3 Resultados de la localización de fuentes simuladas

Se estimaron las ubicaciones $\hat{\mathbf{l}}$ y las orientaciones $\hat{\mathbf{m}}$ para estas simulaciones aplicando el algoritmo MUSIC. Se analizaron las componentes x , y y z de los errores de estimación de localización $(\mathbf{l} - \hat{\mathbf{l}})$ y orientación $(\mathbf{m} - \hat{\mathbf{m}})$. Se observó una menor dispersión a medida que aumenta la duración de la actividad de la fuente, así como también a medida que mejora la SNR. Para el caso



(a)



(b)

Figura 2.6: a) Ubicación del dipolo utilizado para simular las señales en un corte sagital de la MRI del paciente. b) Variación temporal de la intensidad del dipolo simulado; componentes x , y , z .

WGNc+WGNnc se observó un sesgo en las componentes \hat{l}_x y \hat{l}_z en dirección hacia el interior de la cabeza. Este sesgo disminuye sustancialmente a medida que mejora la SNR. A su vez, se halló que los errores de estimación son sustancialmente mayores que para el caso WGNnc.

Las figuras 2.7 y 2.8 muestran los resultados por medio de gráficos del tipo “boxplot”. En estos, la marca central representa la mediana, los límites superior e inferior de la caja el percentil 75 y 25 respectivamente y las marcas extremas alcanzan los valores más extremos no considerados valores anómalos, los cuales son indicados individualmente. En la figura 2.7a) se observan los errores de localización de la componente x para el caso WGNnc y en 2.7b) se observan los errores de localización de la componente z para el caso WGNc+WGNnc. Nótese el sesgo en la esti-

mación producto del ruido correlacionado espacialmente. En la figura 2.8a) se observan los errores de orientación de la componente m_y para el caso WGNnc y en 2.8b) para WGNc+WGNnc.

Debe notarse que debido a la representación discreta de las soluciones en una malla de 2 mm, las estimaciones de localización también se encuentran discretizadas.

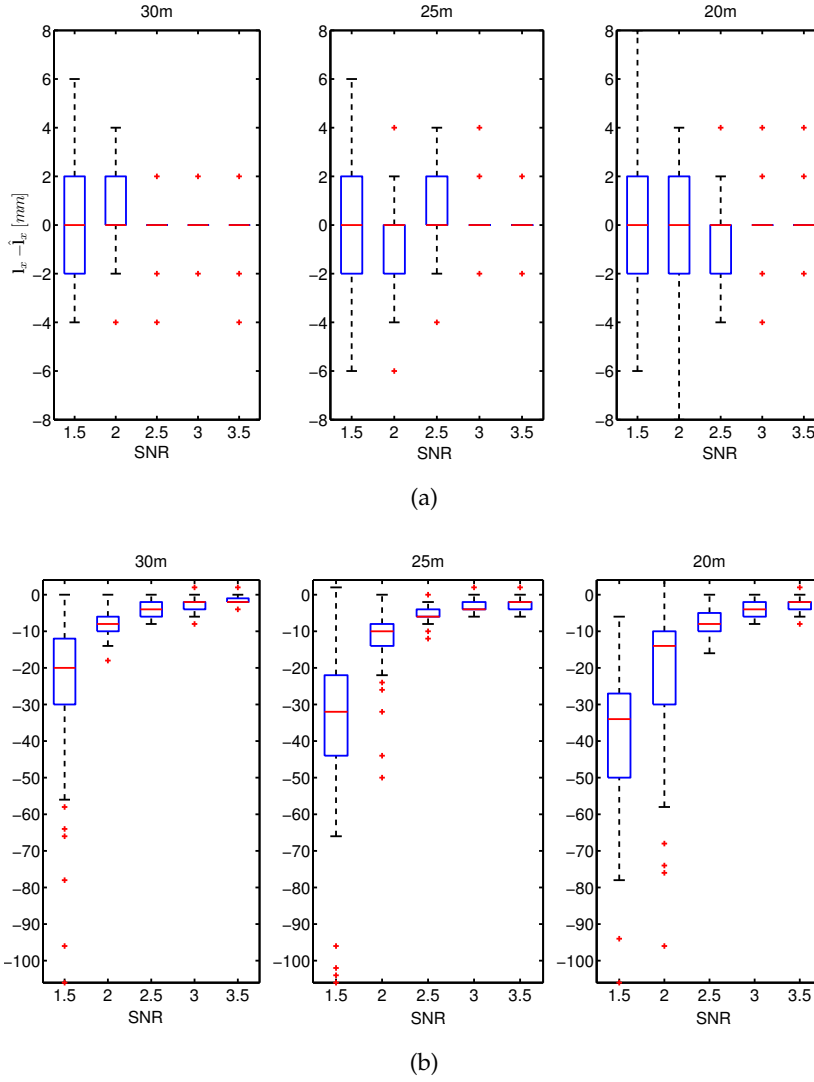
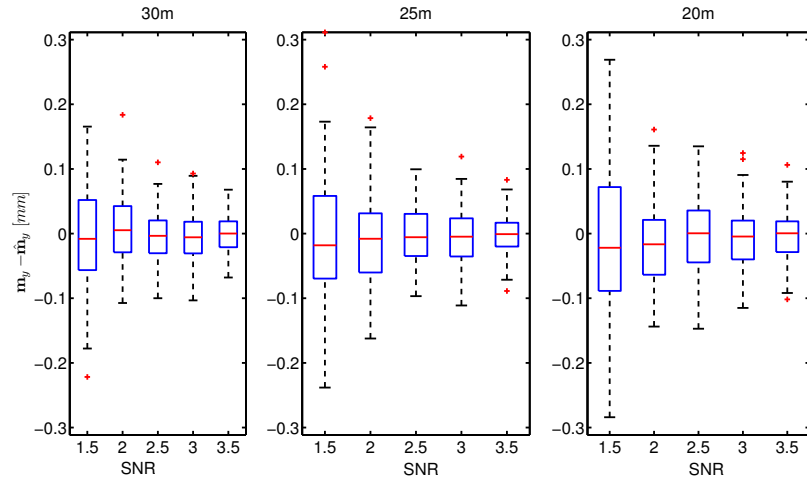


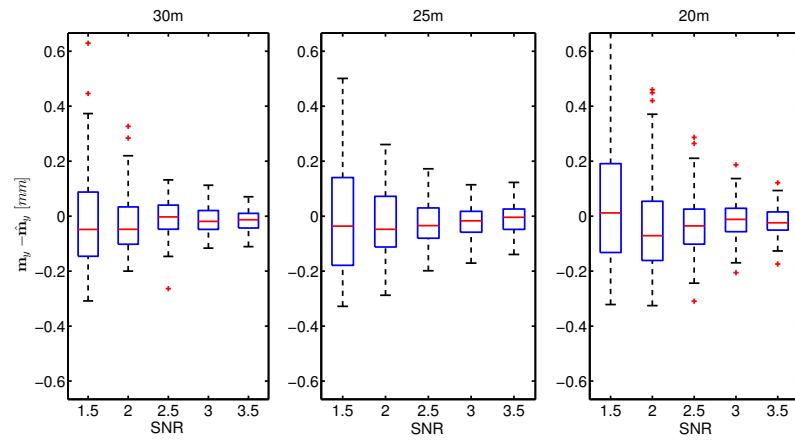
Figura 2.7: a) Error de estimación de la componente l_x para diferentes SNR, para los casos 30m, 25m y 20m, para WGNnc. b) Error de estimación de la componente l_z , para diferentes SNR, para los casos 30m, 25m y 20m, para WGNc+WGNnc.

2.8.4.4 Señales reales

Siguiendo con el desarrollo, se seleccionaron 5 espigas interictales (formando registros de 400 ms cada uno) provenientes del EEG en reposo del mismo paciente. El paciente presenta epilep-



(a)



(b)

Figura 2.8: Error de estimación de la componente m_y para diferentes SNR, para los casos $30m$, $25m$ y $20m$. En a) para WGNnc y en b) para WGNc+WGNnc.

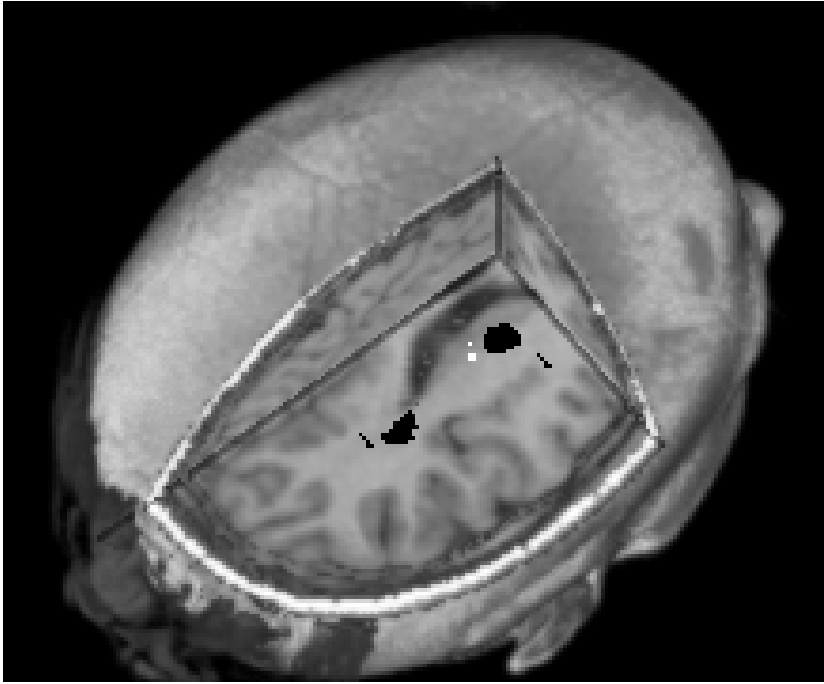


Figura 2.9: La imagen muestra la ubicación los dipolos 1, 2 y 3 en blanco (1 y 3 superpuestos) y la lesión radiográfica en negro en una reconstrucción en 3D de la cabeza del paciente.

sia refractaria y una posible displasia cortical focal (FCD) visible en MRI.

Se localizaron los ECD con el algoritmo MUSIC y las coordenadas de los mismos fueron comparadas con los resultados obtenidos realizando la localización con el software BESA (Megis Software, GmbH). En este último se utilizó un modelo de cabeza de 4 capas elipsoidales. Las conductividades para cuero cabelludo, cráneo y cerebro fueron las mismas en ambos modelos. Se incorporaron al software BESA las coordenadas reales de los electrodos y las fuentes fueron localizadas por medio del algoritmo de análisis espacio-temporal descrito en la sección [2.8.2](#).

2.8.4.5 Resultados de la localización en fuentes reales

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla [2.1](#). El promedio de las distancias entre los dipolos localizados por ambos métodos es de 18,0 mm y la distancia entre los promedios de los dipolos de ambos métodos es de 15,7 mm. La figura [2.9](#) muestra la ubicación de algunos dipolos en una reconstrucción en 3D de la cabeza. Se puede observar también la cercanía con la lesión del paciente. Se calculó la dispersión de los dipolos, siendo para BESA 16,4 mm y para MUSIC 9,3 mm.

	BESA			MUSIC			
#	l_x	l_y	l_z	l_x	l_y	l_z	Dist
1	151,6	106,,3	70,9	146,0	122,0	91,0	26,0
2	132,9	107,1	77,1	134,0	116,0	89,0	14,8
3	153,9	113,6	70,5	144,0	122,0	89,0	22,5
4	156,3	106,1	85,5	144,0	110,0	97,0	17,4
5	120,7	134,5	82,4	126,0	130,0	89,0	9,53
$\hat{\mathbf{l}}$	143,1	113,6	77,3	138,8	120,0	91,0	15,7

Cuadro 2.1: Comparación de resultados de localización entre BESA y MUSIC para 5 espigas. Unidades en mm. Dist.: distancia.

2.8.4.6 *Discusión y conclusión*

Los resultados obtenidos de las simulaciones con ruido no correlacionado muestran un muy buen desempeño del algoritmo de localización. La dispersión de los errores de estimación de localización y orientación disminuyen claramente al mejorar la SNR, así como también al aumentar el ciclo de actividad de la fuente simulada. Esto es totalmente esperable dado que el algoritmo fue desarrollado para desenvolverse en este régimen de trabajo.

En cuanto a las simulaciones realizadas con ruido correlacionado, pudo observarse que el mismo afecta notablemente la localización cuando la SNR es menor a 2,5, donde el error promedio para estos casos es mayor a 6 mm. Esto fue cotejado con otras simulaciones en distintas ubicaciones de la cabeza, no incluidas en la presente tesis, donde se observó el mismo comportamiento.

Se realizaron tests de hipótesis t para evaluar que la distribución de las estimaciones es del tipo gaussiana centrada en \mathbf{l} con un nivel de significación de 0,05. Los resultados fueron satisfactorios para el caso WGNc y no así para el caso de WGNc+WGNc. En la figura 2.10 se muestran los intervalos de confianza resultantes de los tests realizados. Esto indica que de conocerse la matriz de covarianza espacial, resulta conveniente blanquear los datos antes de aplicar el algoritmo de localización MUSIC.

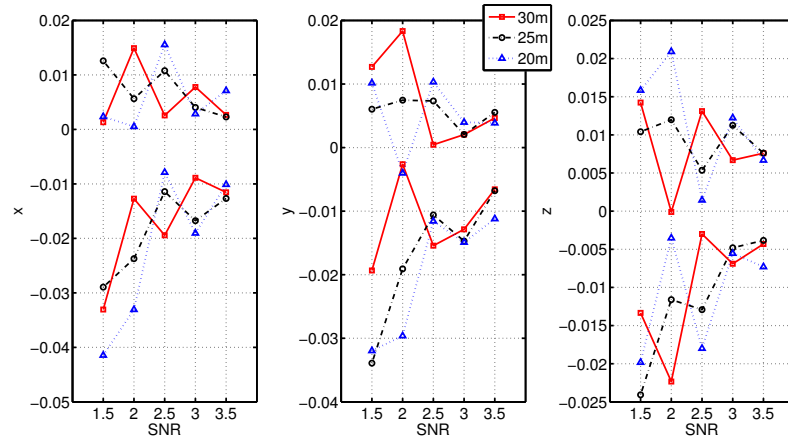
Respecto a la localización en el caso real, se comparó la localización de ECD contra un software cerrado comercial para investigación. Con este tipo de comparación no se pretende determinar qué método es mejor, sino analizar las similitudes que puedan presentarse, dado que no se conoce la ubicación, la orientación, el tamaño, ni la distribución de la actividad eléctrica en el volumen de la fuente real. Sólo se posee una lesión visible en MRI, la que podría representar sólo una parte de la lesión epileptógena (Chauvel et al., 1987).

Bajo la hipótesis de que la fuente es única, los resultados muestran que hay una clara similitud, aunque no "cercanía", en las

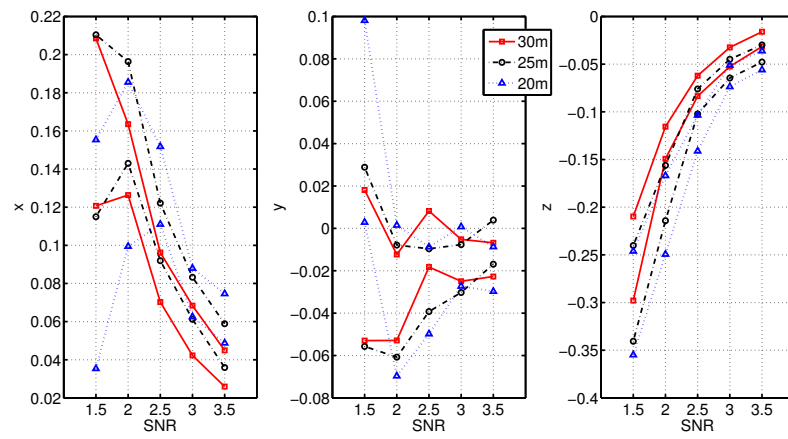
ubicaciones de los dipolos obtenidas por ambos métodos, siendo la distancia promedio entre estos de 18,0mm y la distancia entre los promedios 15,7 mm. Este resultado es concordante con el obtenido por (Fuchs et al., 2002), en el que las ubicaciones obtenidas utilizando un modelo de capas esféricas frente a un modelo realista BEM, difieren en promedio 21,4 mm. De manera que una evaluación comparativa de ambos métodos y de su geometría aproximada o realista, debería hacerse usando usando señales de un fantoma, con fuentes, geometría y capas de conductividad, simuladas físicamente.

Por su parte, la dispersión de los dipolos para el método MUSIC resultó menor que para BESA, pudiendo esto deberse a un funcionamiento más eficiente del primero.

En términos generales, el desempeño del algoritmo MUSIC con un modelo de cabeza realista fue satisfactorio tanto para las simulaciones con ruido espacialmente no correlacionado como para el ejemplo con datos reales.



(a)



(b)

Figura 2.10: Intervalos de confianza para las estimaciones de localización en función de SNR para las componentes x , y , z . Las líneas son solo indicativas y no representan los valores de SNR no simulados. En a) los resultados para el caso WGNc y en b) para WGNc+WGNc

DOS APLICACIONES DE LA LOCALIZACIÓN DE FUENTES DE ACTIVIDAD CEREBRAL

3.1 INTRODUCCIÓN

El estudio de localización de fuentes de actividad cerebral tiene dos grandes campos de aplicación. Por un lado, en epilepsia el análisis de las fuentes epileptógenas y por otro lado el estudio de potenciales relacionados con eventos (ERP). La localización de fuentes epileptógenas podría tener un impacto directo en el tratamiento de los pacientes con crisis de epilepsia focales. Por su parte, la localización de fuentes en ERP cognitivos tiene como objetivo hallar los generadores de esos procesos cognitivos complejos y así tener una mejor comprensión del funcionamiento del cerebro, tanto en sujetos normales como en pacientes con diversas patologías neuropsicológicas.

A continuación se realiza una breve descripción de la epilepsia y los motivos que llevan a la localización de fuentes en esta patología. Luego se presenta un breve descripción de los ERPs, sus ventajas y desventajas y el interés en estudiar las fuentes que dan origen a las mediciones.

3.2 LOCALIZACIÓN DE FUENTES EN EPILEPSIA

La epilepsia es una enfermedad crónica caracterizada por la presencia de crisis recurrentes durante la vida del individuo. La neurofisiopatología que subyace la crisis, es una descarga neuronal hipersincrónica en el sistema nervioso central. La epilepsia se manifiesta a cualquier edad, con mayor incidencia en la niñez, la adolescencia y la vejez, y una meseta en la adultez. La prevalencia de esta enfermedad en el mundo se estima que es en promedio 8,93 por cada 1000 personas (desvío estándar 8,14, mediana 7,59), es decir, aproximadamente 43 millones de personas ([World Health Organization, 2005](#)). Un estudio reciente sobre prevalencia en una comunidad de nuestro país resultó en una medida levemente inferior, 6,2 por cada 1000 personas ([Kochan y Melcon, 2005](#); [Melcon et al., 2007](#)).

Existen diferentes tipos de crisis de epilepsia, y sus características eléctricas y clínicas dependen de la localización y extensión de la red neuronal afectada.

Las manifestaciones clínicas resultan en parte de la propagación de la descarga hacia otras estructuras no involucradas en la zona epileptógena. Las crisis se clasifican en dos grandes grupos,

las crisis parciales o focales y las crisis generalizadas ([Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1981](#)).

En la propuesta de clasificación de epilepsia de 2010 ([Berg et al., 2010](#)), las crisis focales, se originan en la red neuronal limitada a un hemisferio, pudiendo estar discretamente localizadas o más ampliamente distribuidas. Las crisis focales pueden originarse en estructuras subcorticales. Para cada tipo de crisis, el inicio ictal de las crisis es el mismo de una crisis a la otra siguiendo patrones de propagación preferencial, los cuales pueden implicar el hemisferio contralateral. En algunos casos, sin embargo, hay más de una red epileptogénica, y más de un tipo de crisis, y cada tipo de crisis tiene un sitio de inicio.

En el período entre crisis, denominado interictal, la actividad eléctrica sincronizada de estas neuronas se puede observar a nivel del EEG de superficie o intracerebral con grafoelementos que adoptan distintas formas: punta o punta-onda, ondas agudas, en forma aislada o en salvas; que se denominan espigas interictales (IIS). El pasaje de la actividad interictal a la ictal no está totalmente dilucidado, se puede observar un compromiso creciente de la actividad eléctrica desde el sitio inicial hasta su propagación a otras regiones corticales ([Kandel et al., 2000](#); [Tao et al., 2007a,b](#)).

Los síntomas de la crisis dependerán de la ubicación del foco epileptógeno en la corteza y de la propagación de la actividad ictal. Las crisis parciales pueden tener diferentes manifestaciones clínicas como movimientos clónicos de los miembros o rigidez de los mismos debido a un aumento en la tonicidad muscular. Si la actividad se propaga a diferentes regiones del cerebro y a estructuras subcorticales, el paciente presenta una crisis denominada crisis secundariamente generalizada. Durante las crisis parciales los individuos pueden tener síntomas al inicio de las crisis, denominados aura. Algunas manifestaciones comunes durante el aura son temor, sensación epigástrica (una sensación ascendente en el abdomen) y alucinaciones visuales, olfativas o auditivas. El aura es parte de la crisis de epilepsia y es la manifestación inicial de la actividad eléctrica originada en el foco epileptógeno. Su correcta determinación puede ser decisiva en el tratamiento. En las crisis con alteración de la conciencia, los individuos pueden realizar automatismos complejos como deglutir o manipular objetos ([Yacubian y Kochen, 2010](#)).

Por otro lado, se considera actualmente que las crisis generalizadas se originan en algún punto y rápidamente involucran a las redes neuronales distribuidas en forma bilateral. Estas redes pueden incluir estructuras corticales y subcorticales, pero no necesariamente incluir toda la corteza. Aunque el inicio de las crisis individualmente puede parecer localizado, la localización y lateralización no se mantienen de una crisis a otra. A su

vez, las crisis generalizadas pueden ser asimétricas y pueden ser convulsivas o no convulsivas, si están acompañadas o no de movimientos tónicos o clónicos. Un ejemplo de crisis generalizada no convulsiva es la crisis de ausencia en niños, donde, durante un intervalo de tiempo generalmente menor a 10 segundos, estos se quedan inmóviles y con pérdida de conciencia (Kandel et al., 2000; Yacubian y Kochen, 2010).

El tratamiento médico de la epilepsia se basa en drogas antiepilépticas (AED). Sin embargo, aproximadamente el 30 % de los pacientes no responden al tratamiento con AEDs (Kwan y Brodie, 2000; World Health Organization, 2005), denominándose este grupo epilepsia resistente a las drogas (Kwan et al., 2010). Para aproximadamente el 50 % de este grupo el único tratamiento posible es la cirugía resectiva (Engel, 1998).

La clave para el éxito quirúrgico es lograr una correcta definición de la zona epileptógena (ZE), el área de la corteza indispensable para la generación de crisis de epilepsia. Por definición, la remoción total o desconexión de esta área es suficiente y necesaria para que el paciente quede libre de crisis (Talairach y Bancaud, 1966; Chauvel et al., 1987; Rosenow y Lüders, 2001). Sin embargo, la ZE no puede ser definida por una sola técnica, sino que es inferida del análisis complejo de otras cinco zonas, la zona sintomatogénica, la zona irritativa, la zona de inicio ictal, la lesión epileptógena y la zona de déficit funcional.

La zona sintomatogénica es el área de corteza en la cual se generan los síntomas durante el período ictal (crisis). Puede no existir superposición entre la ZE y la zona sintomatogénica dado que los síntomas pueden aparecer cuando la actividad eléctrica se ha propagado (Rosenow y Lüders, 2001; Tao et al., 2007b).

La zona irritativa (ZI) es el área de corteza responsable de la generación de IIS en registros de EEG, iEEG o MEG. La actividad eléctrica en la ZI puede considerarse como un marcapasos. Esta actividad eléctrica puede propagarse a otras regiones dando origen a las crisis (Talairach y Bancaud, 1966; Rosenow y Lüders, 2001).

La zona de inicio ictal (ZII) es la región de corteza de donde se originan las crisis. Generalmente, la ZII es una región de la ZI que produce IIS y, eventualmente, esta actividad se propaga a otras regiones. Sin embargo, su remoción no garantiza que los pacientes queden libres de crisis, dado que otras zonas pueden tomar el control y recurrir en crisis. En estos casos la ZE es mayor que la ZII (Rosenow y Lüders, 2001).

La lesión epileptógena es una lesión visible con técnicas de imágenes, generalmente MRI, y que se encuentra asociada a la generación de crisis de epilepsia. Sin embargo, no todas las lesiones son epileptógenas. A su vez, la completa remoción de la lesión tampoco garantiza que los pacientes queden libres de

crisis. Esto puede deberse a que el tejido dentro de la lesión genera cambios microscópicos en el tejido adyacente o en sectores lejanos. Las técnicas de imágenes pueden no ser sensibles a estos cambios y por ende no representar adecuadamente todo el tejido afectado. Por ejemplo, técnicas modernas como imágenes por tensor de difusión resonancia magnética (DTI) han demostrado alteraciones en la organización estructural que rodea lesiones descritas como displasias corticales focales (FDC) (Widdess-Walsh et al., 2006; Princich et al., 2010).

La zona de déficit funcional es la región de corteza disfuncional durante el período interictal. La disfuncionalidad puede deberse a lesiones destructivas directas o mediadas por procesos funcionales, como la transmisión sináptica. Estas zonas pueden evaluarse con test neurocognitivos o técnicas de imágenes funcionales como MRI funcional (fMRI) o tomografía por emisión de positrones (PET) (Duncan, 1997; Rosenow y Lüders, 2001; Baert et al., 2007).

En los casos en que no existe correlación entre las descargas interictales, ictales y la neuroimagen para poder identificar la ZE, suele recurrirse a registros invasivos. Hoy en día la técnica de referencia para definir la ZE es el registro intracraneal (Engel et al., 2005; Widdess-Walsh et al., 2007). Sin embargo, este procedimiento invasivo incrementa la morbilidad y mortalidad. A su vez, necesita de una importante cantidad de equipamiento y recursos humanos. Estos hechos reducen significativamente la cantidad de pacientes que se someten a la cirugía de la epilepsia. Así la cantidad de pacientes operados se encuentra muy por debajo del número de pacientes a los cuales se les indica este procedimiento. Esta situación es particularmente notoria en países en vías de desarrollo. Se ha reportado que la cirugía en epilepsia se encuentra disponible solo en el 13 % de los países subdesarrollados, comparado con un 66 % en los países con altos ingresos (Dua et al., 2006). En este escenario, resulta altamente deseable emplear técnicas no invasivas para la definición de la ZE (Radhakrishnan, 2009).

La posibilidad de determinar la ubicación y organización de la red neuronal involucrada en el origen de la descarga epiléptica, resulta esencial para la definición de la ZE. Sin embargo, los procedimientos invasivos implican un potencial aumento de la morbimortalidad y un importante costo adicional. Esta situación nos obliga a buscar otras estrategias menos riesgosas y no invasivas para definir la ZE. Una de estas estrategias es la utilización de algoritmos matemáticos para la resolución del problema inverso, esto es la localización de la fuente de la actividad epiletogénica, a partir de la información obtenida desde la superficie (EEG obtenido con electrodos sobre el cuero cabelludo). Estas técnicas de localización de fuente tienen la ventaja de ser menos

agresivas y menos costosas que las técnicas invasivas, por lo cual de probarse su utilidad, facilitarían la evaluación prequirúrgica de los pacientes con epilepsia refractaria.

El estudio de la epilepsia focal ha sido abordado numerosas veces utilizando técnicas de localización de fuentes a partir de IIS (Ebersole, 1994; Scherg y Berg, 1996; Huppertz et al., 2001; Lantz et al., 2001; Merlet y Gotman, 2001; Ochi et al., 2001; Bast et al., 2004; Michel et al., 2004a; Gavaret et al., 2004; Plummer et al., 2007; Koessler et al., 2010). Los resultados generalmente han sido comparados con el análisis de iEEG, con lesiones visibles en MRI o con resultados quirúrgicos, siendo satisfactorios en la mayoría de los casos. Así, esta herramienta es de gran utilidad para el estudio de los circuitos neuronales epileptógenos y se presenta como una posible opción para el diagnóstico y tratamiento clínico de los pacientes con epilepsia.

3.3 LOCALIZACIÓN DE FUENTES EN ERP

Los estudios de potenciales relacionados con eventos¹ (ERP) se introdujeron en la neurociencia cognitiva en la década de 1960. Son potenciales de EEG o iEEG registrados durante tareas específicas en sujetos normales o en pacientes con patologías neuropsicológicas. La condición necesaria para medir ERP es bloquear el tiempo a un determinado evento, ya sea un estímulo externo o un movimiento del sujeto. Las pruebas (en inglés trials) son repetidas varias veces con estímulos similares dentro de una o varias categorías, como por ejemplo imágenes de caras de personas que expresan diferentes categorías de emociones. Luego las pruebas son promediadas dentro de la misma categoría, haciendo que las fluctuaciones espontáneas no repetitivas se atenúen entre sí en la promediación, dejando potenciales asociados a las etapas del procesamiento de la información en el cerebro.

Las tareas que se utilizan para obtener los ERP abarcan una gran variedad de funciones sensitivas, motoras y cognitivas. Cada tarea se asocia con un grupo de distintas operaciones psicológicas, como la detección y el reconocimiento de estímulo, la actualización de la memoria de trabajo², la iniciación de la acción y la supresión de la acción, el seguimiento del resultado de

¹ Deben diferenciarse los términos “potenciales relacionados a eventos” (ERP) y “potenciales evocados” (EP). Los EP son potenciales que se utilizaron inicialmente dado que se consideraba que la actividad cerebral era evocada por un estímulo, relacionado con el procesamiento sensorial básico. Sin embargo, los potenciales muchas veces están relacionados a una variedad de procesos invocados por la demanda psicológica de la situación, por lo cual se acuñó el término ERP, de naturaleza más abarcadora (Coles y Rugg, 1996).

² La memoria de trabajo implica el manejo activo de la información temporal almacenada con el objetivo de realizar acciones sensoriales, motoras y cognitivas, como el lenguaje, planeamiento, toma de decisiones, etc.

las acciones, etc. Cada operación psicológica a su vez implica la activación o inhibición temporal de las neuronas en una determinada área del cerebro. La suma de potenciales postsinápticos sincrónicos y bloqueados temporalmente al estímulo se registran con electrodos en el cuero cabelludo o intracerebrales en forma de un componente de ERP. Esto es concretamente una deflexión del potencial que está espacialmente localizada y confinada temporalmente (Kropotov, 2008).

Los estudios de ERP son caracterizados por los picos y valles de los potenciales medidos o en algunos caso de la diferencia de potenciales. Las distintas deflexiones son descriptas por su latencia, el tiempo transcurrido desde el estímulo hasta la ocurrencia de la deflexión de interés, y por su polaridad, positiva o negativa. Por ej. P100, N100, N200, P200, P300, N400, donde P indica positivo y N negativo, y el número indica la latencia en milisegundos. Sin embargo, la nomenclatura no representa la esencia del componente. En algunos casos la latencia es variable con el tipo de estímulo, e inclusive la polaridad puede llegar a cambiar al activarse distintas regiones corticales en los pliegues de la corteza (Kropotov, 2008).

Los estudios de ERP pueden ser utilizados como una técnica de neuroimágenes capaz de proporcionar no sólo información con respecto a cuando las condiciones experimentales difieren, sino también cómo difieren en términos de los posibles mecanismos neurofisiológicos subyacentes. Los componentes de la respuesta temporal de ERP se correlacionan con los parámetros psicológicos o psicofísicos de la respuesta al estímulo. Así es posible identificar y diferenciar modulaciones en la intensidad de las respuestas, modulaciones en la latencia de las respuestas, e inclusive modulaciones en los generadores subyacentes de las respuestas por medio del análisis de fuentes, así como también las combinaciones las modulaciones de estos efectos (Handy, 2009). Debe notarse que los cambios en la topografía del potencial medido en EEG o iEEG solo puede deberse a cambios en la configuración de las fuentes cerebrales que lo generan (con excepción de los artefactos), pero sin embargo no es posible afirmar lo contrario.

En la década de 1970 se realizaron los primeros intentos de separar los ERP en distintos componentes. Inicialmente fue por medio del análisis de componentes principales (PCA), sin embargo, esta técnica proporciona componentes ortogonales entre sí (en un sentido matemático estricto), mientras que los componentes de ERP no necesariamente deben serlo. Recientemente se están utilizando métodos de separación de componentes, tales como análisis de componentes independientes (ICA), que carecen de la desventaja de los métodos antiguos y han abierto un nuevo horizonte en este campo. Sin embargo, muchas veces es

difícil poder establecer que etapas del procesamiento de la información en el cerebro son independientes en términos estadísticos.

Es habitual en muchos trabajos aplicar ICA a un conjunto de ERP individuales procesado para un grupo homogéneo de sujetos o pacientes. Los componentes extraídos de ERP reflejan las etapas de procesamiento sensorial, las operaciones de comparación, el compromiso, la supresión de la acción y el seguimiento de las operaciones, así como algunos otros procesos psicológicos. El ICA también se puede aplicar a los registros de EEG en crudo (sin procesar) para rechazar artefactos oculares, como el movimiento de los ojos y los párpados. En algunos casos los artefactos son una parte inevitable del estudio, ya sea por tratarse de sujetos que no pueden controlar correctamente sus ojos o debido a que la tarea experimental lo requiera como parte del estudio. En particular, este abordaje asume que la evolución temporal de los artefactos es independiente de la evolución temporal de la actividad de ERP, lo cual podría no ser siempre una aseveración correcta (Luck, 2005).

El uso de ERP presenta ciertas ventajas sobre otros estudios psicológicos, como la medición de tiempos de respuesta en acciones motoras, debido a que provee mediciones continuas de la actividad cerebral, y permite conocer los procesos afectados al manipular las variables experimentales. Otra de las ventajas que presenta es la capacidad de estudiar procesos donde no existe una respuesta por parte del sujeto, como en ciertos estudios donde es de interés analizar los estímulos ignorados por los sujetos. Entre las desventajas podemos decir que el significado de una medición de ERP puede no ser muy claro, como por ejemplo la variación en la latencia de un pico en dos condiciones distintas. Otra de las desventajas del ERP es que normalmente se requieren muchas pruebas por cada condición de estímulo, cientos normalmente. Así, el diseño de los experimentos puede llevar varias horas, lo que puede generar variaciones temporales de la respuesta cognitiva (Luck, 2005).

Al igual que los registros de EEG en epilepsia, una de las mayores ventajas de usarlos en ERP sobre otros métodos es la alta resolución temporal, del orden de los milisegundos; aproximadamente cientos de veces menor que los estudios de fMRI o PET. En contrapartida la resolución espacial se ve limitada en EEG, y por ende en ERP, respecto a las otras técnicas. Debido a que las distintas etapas del flujo de la información en el cerebro son medidas por los ERP, es posible considerar la utilización de técnicas de localización de fuentes para establecer las regiones corticales involucradas en las etapas de este procesamiento.

Para proceder con el análisis de fuentes, los datos deben estar libres de artefactos y ruidos, para luego ser promediados a

lo largo de las distintas pruebas en cada uno de los sujetos. A su vez los componentes subyacentes del ERP han de ser identificados correctamente, ya sea por inspección visual basado en conocimientos previos de la electrofisiología del problema o por medio técnicas como ICA. Una vez realizados estos pasos de debe elegir entre los distintos modelos de fuentes, concentrados de uno o múltiples dipolos o distribuidos.

Los modelos dipolares permiten realizar tests para determinar variaciones en la localización e intensidad de los dipolos en las diferentes categorías estudiadas. Este modelo ha sido ampliamente utilizado debido a su simplicidad. Sin embargo, muchas veces una o varias fuentes dipolares pueden no ser representativas de la actividad cortical subyacente. Es común que se interprete a un dipolo como el “centro de masa” de la región cortical activa, una aseveración que no siempre se cumple y es difícil de evaluar.

Los modelos distribuidos por su parte, presentan en general soluciones suaves más representativas de la actividad cerebral. El análisis de los resultados puede ser estudiado por distintos métodos, como el mapeo estadístico paramétrico (SPM) (Friston et al., 2007) o el mapeo estadístico no paramétrico (npSPM) (Maris y Oostenveld, 2007).

Debemos remarcar que el estudio de ERP en grupos patológicos puede aportar no solo al conocimiento de los sustratos neurofisiológicos de la enfermedad, sino también puede plantearse como un marcador que sirva como herramienta diagnóstica. Los trastornos cerebrales se pueden clasificar en asociación con el deterioro de los sistemas cerebrales y se diagnostican de acuerdo a las desviaciones de la normalidad. Los sistemas de clasificación utilizados actualmente, tales como el DSM-IV (American Psychiatric Association, 2000) se basan en la descripción de la conducta del paciente y, por ende son una medida subjetiva. Distintos componentes de ERP han sido sugeridos como posibles candidatos de marcadores objetivos fisiológicos de enfermedades (Kropotov, 2008). Actualmente, la localización de fuentes abre una nueva ventana que permite ubicar las fuentes generadoras de dichos componentes, pudiendo establecerse como marcadores en si mismo.

LOCALIZACIÓN DE FUENTES INTERICTALES EN PACIENTES CON EPILEPSIA Y FCD

4.1 INTRODUCCIÓN

La aplicación de técnicas de localización de fuentes en epilepsia permite tener una mejor comprensión del sustrato fisiopatológico de la enfermedad y resulta una valiosa herramienta para la identificación de la zona epileptógena (ZE), dato imprescindible cuando la opción terapéutica es la quirúrgica. Existen dentro del grupo de epilepsias sintomáticas, es decir cuando identifica un factor causal de la enfermedad, las epilepsias asociadas a displasias corticales focales (FCD). Es esta la población de pacientes seleccionada, se analizará la asociación entre la localización de las FCDs en imágenes de resonancia magnética y las fuentes de actividad epileptógena modeladas con dipolos equivalentes de corriente (ECD). Este abordaje es totalmente no invasivo.

Las FCD, descritas por primera vez por [Taylor et al. \(1971\)](#), son un tipo de malformación del desarrollo cortical ([Schwartzkroin y Walsh, 2000](#)) asociadas a la laminación cortical anormal tangencial o radial (FCD Tipo I), o laminación cortical anormal y presencia de células y neuronas anormales (FCD Tipo II), o laminación cortical anormal asociadas a una lesión mayor (FCD Tipo III). Distintos trabajos han reportado que las FCDs son intrínsecamente epileptógenas y que la mayoría de estos pacientes presenta epilepsia resistente a las drogas ([Mattia et al., 1995](#); [Morioka et al., 1999](#); [Bast et al., 2004](#); [Palmini et al., 2004](#); [Widjaja et al., 2008](#); [Lerner et al., 2009](#); [Palmini, 2010](#)). La cirugía resectiva es frecuentemente un tratamiento promisorio para esta población, sin embargo, el resultado post-quirúrgico de estos pacientes ha sido menos exitoso que en otras patologías asociadas a epilepsia como la esclerosis hipocampal, inclusive en los casos donde toda la lesión visible en MRI es removida ([Rosenow y Lüders, 2001](#); [Lerner et al., 2009](#)). El fracaso en estas cirugías puede deberse a la presencia de FCDs epileptógenas más extensas no visibles en MRI ([Widdess-Walsh et al., 2006](#)). La clave para el éxito quirúrgico es lograr una correcta definición de la ZE ([Chauvel et al., 1987](#); [Rosenow y Lüders, 2001](#)), lo cual implica el estudio de la zona irritativa (ZI), el área responsable de las espigas interictales (IIS) en EEG y que a su vez se relacionan con la zona de inicio ictal ([Chauvel et al., 1987](#); [Rosenow y Lüders, 2001](#)).

Se han reportado distintos trabajos utilizando el modelo dipolar en la localización de fuentes en pacientes con epilepsia y

FCD, a partir de registros de EEG (Bast et al., 2004; Koessler et al., 2010), y a partir de registros de MEG (Otsubo et al., 2001; Bast et al., 2004; RamachandranNair et al., 2007; Widjaja et al., 2008). En este capítulo se analiza, en la evaluación prequirúrgica de los pacientes con epilepsia y FCD, la asociación entre la lesión visible en MRI y la ubicación espacial relativa de ECDs como fuentes localizadas a partir de IIS individuales.

En el transcurso de este capítulo se desarrollará la metodología utilizada para la adquisición y selección de los datos, luego se describirán las medidas utilizadas para el análisis de los resultados obtenidos y finalmente se discutirán y compararán los resultados con otros trabajos relacionados. La figura 4.1 muestra un diagrama de flujo que resume los procedimientos realizados y el flujo de los datos.

El desarrollo del trabajo presentado en este capítulo se realizó en el marco de un proyecto interdisciplinario de investigación de los pacientes con epilepsia y DCF en el Centro de Epilepsia (CE), División Neurología del Hospital Ramos Mejía de Buenos Aires, y en el Laboratorio de Epilepsia del Instituto de Biología Celular y Neurociencia "Prof. E. De Robertis", perteneciente a la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires y al Concejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Entre los distintos abordajes está el estudio de las señales de EEG de alta resolución, el análisis clínico y eléctrico de video-EEG, distintas técnicas de MRI, el estudio farmacológico y estudios de neuropsicología.

4.2 SELECCIÓN DE PACIENTES

Se evaluaron de forma prospectiva pacientes del CE entre los años 2007 y 2009 utilizando el protocolo de diagnóstico de epilepsia de la institución (Kochen et al., 2002). Se seleccionaron 15 pacientes con epilepsia resistente a las drogas (Kwan et al., 2010) y diagnóstico de FCD siguiendo la clasificación de Barkovich et al. (2005) y adaptándolo a la reciente clasificación clínico-patológica de Blümcke et al. (2011). Se incluyeron los pacientes con FCD tipo I y tipo II. Los pacientes con FCD tipo III, i.e. con otras patologías asociadas fueron excluidos del estudio. A los pacientes se les había realizado una evaluación completa de su historia clínica, un examen neurológico, test neuropsicológico, MRI de rutina en epilepsia y registro de EEG de rutina. Se tomaron en consideración los siguientes datos clínicos: historia clínica del paciente y sus familiares, sexo, edad, edad de primera crisis, tipo de crisis según la clasificación de 1981 de la International League Against Epilepsy (ILAE) (Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1981), respuesta al tratamiento farmacológico y frecuencia de crisis, adaptándolo posteriormen-

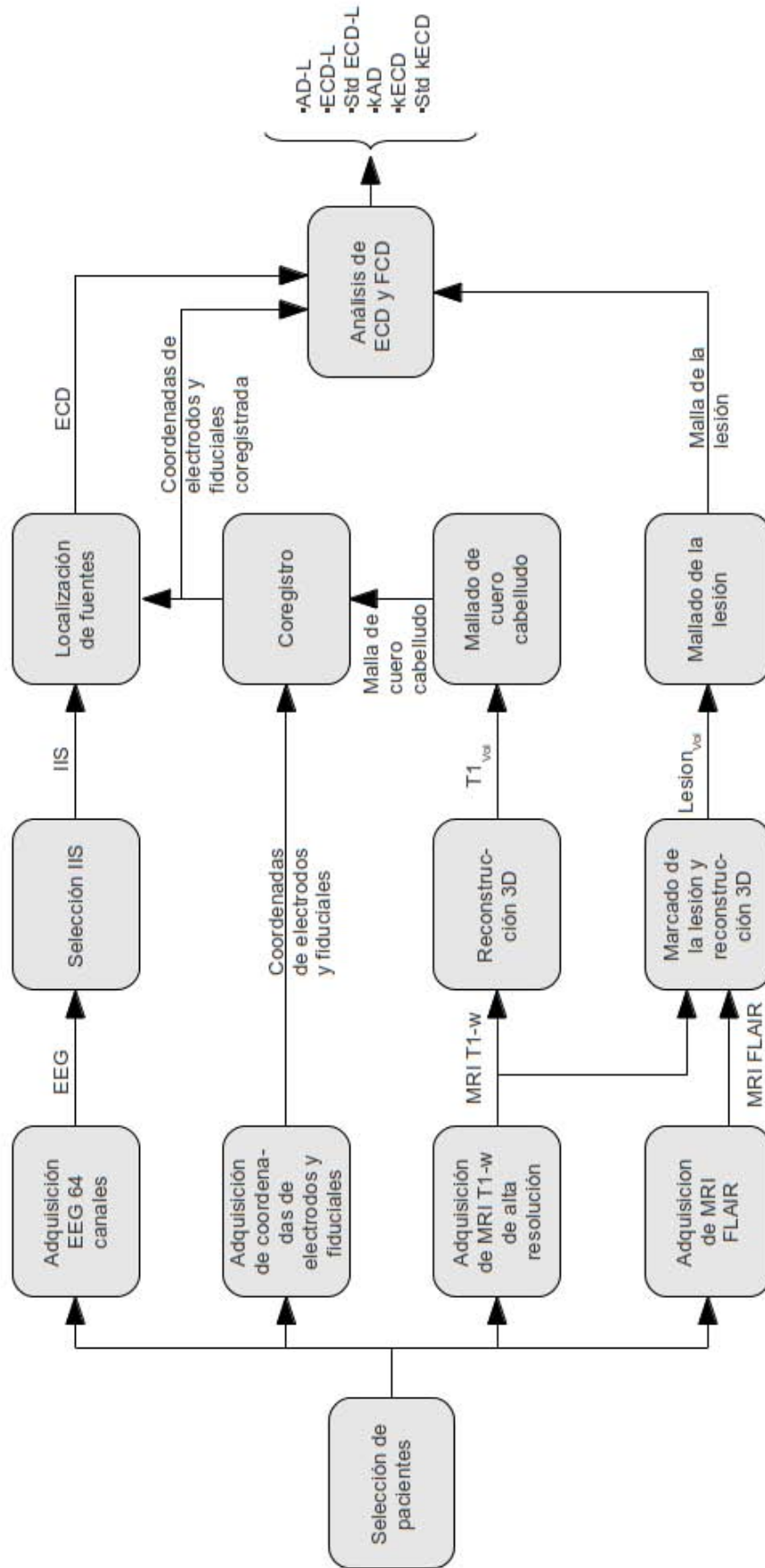


Figura 4.1: Secuencia de pasos realizados para obtener los dipolos equivalentes de corriente (ECD) a partir del espigas interictales (IIS) y estudiar su asociación con las FCDs visibles en MRI. Las cajas representan pasos de procesamiento y las líneas el flujo de datos.

te al último reporte de la ILAE (Kwan et al., 2010). Todos los pacientes cumplían con los criterios convencionales de MRI que sugieren FCD, incluyendo anormalidades en los giros, engrosamiento focal de la corteza, interfaz sustancia gris-sustancia blanca borrosa e intensidad de señal anormal en corteza o subcorteza o características de FCD transmanto (Barkovich et al., 1996).

Este estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Ramos Mejía. Los pacientes (o sus padres) dieron el consentimiento informado aceptando los procedimientos realizados y el uso de la información recabada.

De los 15 pacientes incluidos inicialmente, 4 de ellos fueron excluidos debido a que no se registró actividad eléctrica interictal o porque los criterios de inclusión de la misma no fueron alcanzados (ver sección 4.7 para más detalles). Los datos de los 11 pacientes restantes se encuentran resumidos en la tabla 4.1. A partir de ahora nos referiremos a estos pacientes como la población analizada. La edad promedio de los sujetos fue de 26 años, con un rango de 9 a 33 años. Cuatro pacientes son de sexo femenino y 7 de sexo masculino, todos sin familiares directos con epilepsia. En 4 de los 11 pacientes se encontraron antecedentes relevantes en su historia clínica previos a la primera crisis. Todos los pacientes mostraron un desarrollo cognitivo normal, a excepción del número 10 que presentó un trastorno en el desarrollo madurativo.

4.3 ADQUISICIÓN DE EEG Y POSICIÓN DE ELECTRODOS

El registro de EEG se realizó a cada paciente utilizando un amplificador de 64 canales Bioscience EEG64 (Bioscience SRL, Argentina). Las señales fueron filtradas por hardware, dejando pasar el rango de frecuencias 0.5 - 70 Hz (-3 dB). La frecuencia de muestreo se configuró en 200 Hz. El software Harmonie versión 5.2 (Stellate Systems Inc., Canada) se utilizó para registrar los datos adquiridos por el amplificador. Se utilizó un gorro de 64 electrodos Electro-cap (Bio-Logic Systems Corp, U.S.A.), montados de acuerdo al sistema internacional de posicionamiento 10-10, incluyendo los electrodos F9/10, FT9/10, T9/10, TP9/10 y P9/10. El potencial referencial para cada uno de los canales se tomó respecto del potencial promedio de los electrodos mastoides. Durante el registro, de 2 a 3 horas, se le solicitó a los pacientes que se mantengan recostados, relajados y con los ojos cerrados.

Antes de comenzar el registro de EEG, se registraron las coordenadas espaciales de los electrodos y de tres puntos fiduciales, el nasion, el tragus izquierdo y el derecho. Se utilizaron estos puntos dado que son puntos anatómicos de fácil localización cuando se está frente al paciente, así como también en reconstrucciones 3D de MRI. Para el registro de las coordenadas se uti-

Paciente	Sexo/ Edad	1a crisis	Antecedentes Historia Clínica	Crisis por mes	Ubicación de FCD en MRI	Trans- manto	Hemis- ferio	Semiología Ictal
1	M/29	9 a	No	1,5	Giro frontal medial	No	D	SPS motora
2	F/23	4 a	No	10	Frontal perirolandico	Si	D	GTCS
3	F/26	2 a	Crisis febriles	5	Parahipocampal	No	I	SPS auditiva
4	M/31	6 m	Infección perinatal	0,5	Témporo-occipital	No	I	CPS→GTCS
5	M/32	4 a	Parto prolongado	0,5	Frontal superior-medial	No	I	SPS motora→GTCS
6	M/33	16 a	No	2,5	Frontal central	Si	D	CPS→CPC→ CTCG
7	M/29	5 a	No	1	Giro frontal medio	Si	D	SPS motora
8	M/27	4 a	No	3	Giros frontal medial y superior	Si	D	Miedo→crisis hipermotora
9	F/15	14 a	No	2	Frontal precentral	Si	I	CPS→GTCS
10	M/32	5 m	Hipoxia	15	Frontal anterior	No	D	GTCS
11	F/9	2 m	No	3	Fronto-parietal posterior	No	D	SPS motora→ GTCS

Cuadro 4.1: Datos clínicos de los pacientes. Referencias: FCD: displasia cortical focal, M: masculino, F: femenino, a: años, m: meses, I: izquierdo, D: derecho. SPS: crisis parcial simple, CPS: crisis parcial compleja, GTCS: crisis tónico-clónica generalizada.



Figura 4.2: Se puede observar el sensor primario de posicionamiento tipo lápiz con el que se registraron las coordenadas de los electrodos sobre el cabeza de un paciente. Se observa también el gorro de 64 electrodos utilizado para la adquisición de EEG.

lizó un sistema PATRIOT (Polhemus, USA) de digitalización de coordenadas en tres dimensiones y el software 3D Electrode Acquisition desarrollado por nuestro grupo de trabajo (San Martín et al., 2007). Se utilizaron dos sensores de posicionamiento, uno principal de tipo lápiz con el que se marcaron las coordenadas de cada uno de los electrodos y uno secundario, solidario al gorro, como posición de referencia. El sensor secundario se utiliza para reducir los errores de medición debidos a los movimientos inevitables de la cabeza de los pacientes durante el proceso de adquisición de coordenadas que dura varios minutos. Adicionalmente, el software realiza un test automático de validación para verificar que la varianza de las mediciones sea admisible.

En la figura 4.2 se muestra el sensor primario en forma de lápiz sobre el gorro que contiene los electrodos.

Durante la adquisición de las coordenadas y luego de finalizada esta, el software muestra en pantalla las coordenadas adquiridas (ver figura 4.3). De esta forma se chequeó visualmente que las coordenadas adquiridas fueran correctas y en caso de errores se repitió el procedimiento de adquisición.

4.4 ADQUISICIÓN Y PROCESAMIENTO DE IMÁGENES DE MRI

En otra instancia, anterior o posterior al registro de EEG, los pacientes fueron escaneados en un resonador magnético de 1,5 T (Intera, Philips Medical Systems, Best, Netherlands). Las imágenes adquiridas incluyeron una secuencia volumétrica estructural *T1-weighted spoiled gradient recovery*, con $TR/TE/TI=9,2/4,2/450$ ms, matriz de 256×256 , field of view 256×256 mm y ancho de corte de 1 mm. La resolución final de los voxels fue de $1 \times 1 \times 1$ mm³. Estas imágenes se realizaron de la totalidad de la cabeza de los pacientes, incluyendo el cráneo y el cuero cabelludo (ver figura 4.7b)). Así, dependiendo del tamaño de las cabezas de los sujetos fue la cantidad de cortes realizados. Se obtuvieron aproximadamente 160 cortes de forma axial para cada uno de los sujetos. Las imágenes obtenidas fueron almacenadas en formato DICOM. Luego estas imágenes fueron reconstruidas en un solo volumen 3D con el software MRICron (Chris Rorden's MRICron, USA) y almacenadas en el formato de imágenes neurológicas NIfTI. Nos referiremos a estos volúmenes como $T1_{Vol}$.

Luego, estos volúmenes fueron cargados en BrainVoyager2000 software (Brain Innovation, The Netherlands) donde se realizó un mallado de la superficie del cuero cabelludo utilizando 32768 triángulos. Estos se ajustaron a la superficie por medio de un algoritmo iterativo que, entre otros parámetros, considera la intensidad de señal de los voxels que representan el cuero cabelludo (ver figura 4.5).

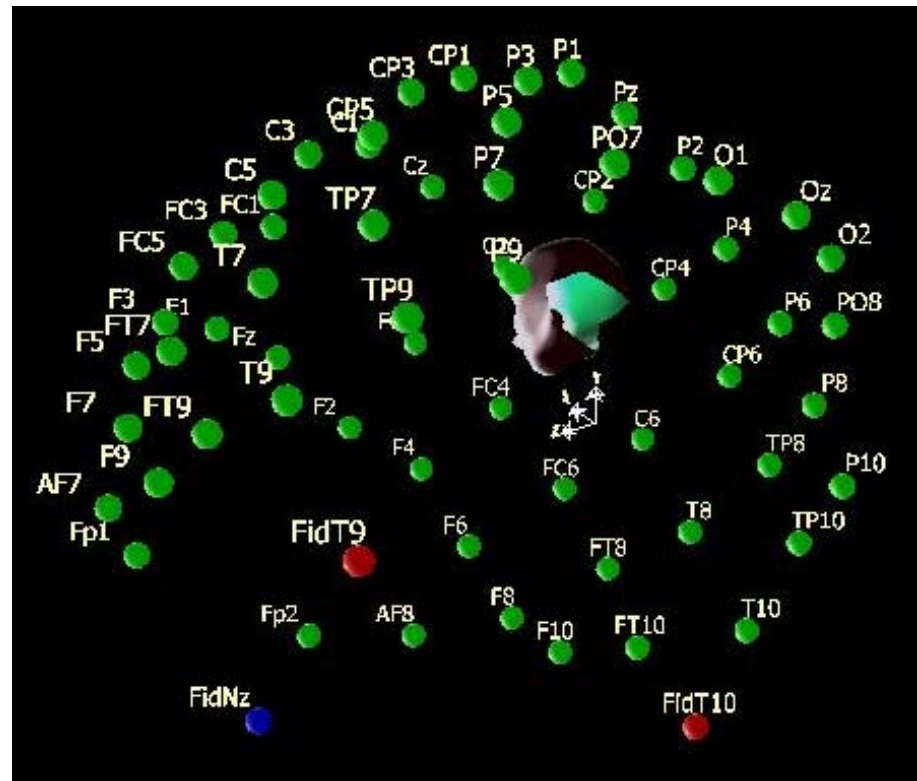
Adicionalmente, se le realizó a los pacientes una secuencia 2D *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR) con $TR/TE/TI=10,000/147/2,200$ ms, matriz 192×256 , field of view 240×240 mm, ancho de corte entre 4 y 5 mm sin superposición en los planos axiales y coronales (ver figura 4.7a)).

Los pacientes también fueron evaluados respecto a la integridad de sus tractos de sustancia blanca por medio de imágenes de tensor de difusión (DTI). Los resultados fueron presentados en (Princich et al., 2010).

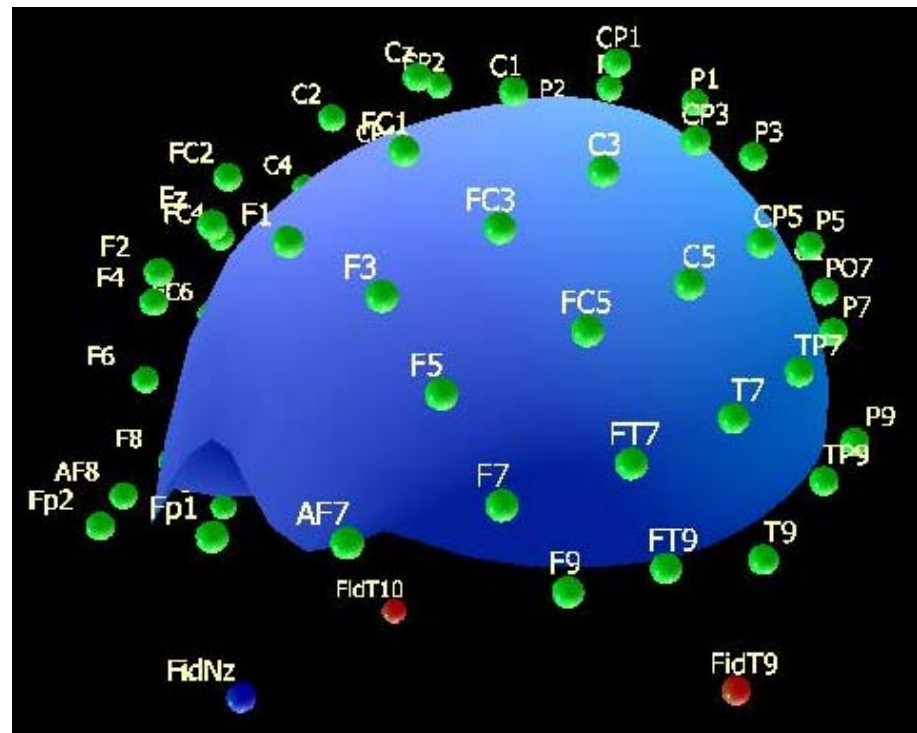
4.5 MARCADO Y MALLADO DE LAS LESIONES

Dado que las secuencias FLAIR de MRI son más sensibles para visualizar las FCD que las $T1-w$ (Colombo et al., 2009), estas se superpusieron para definir claramente la forma y ubicación de las lesiones. En la figura 4.7a) se observa una lesión visible en una secuencia FLAIR.

Luego, utilizando una herramienta tipo lápiz *Volume of Interest* (VOI) en MRICron, un médico especialista en neuroradiología de nuestro equipo de trabajo (J.P. Princich) marcó las lesiones visibles corte a corte en el espacio de $T1_{Vol}$. El marcado se realizó en



(a)



(b)

Figura 4.3: (a) Grafico en un espacio virtual de 3 dimensiones realizado 3D Electrode Acquisition durante la adquisición de las coordenadas de electrodos y puntos fiduciales. En verde se observan los electrodos, en rojo el nasion y en azul los tragi. (b) Al finalizar la adquisición el software grafica una superficie suave por debajo de los electrodos que representa aproximadamente la ubicación del cuero cabelludo.

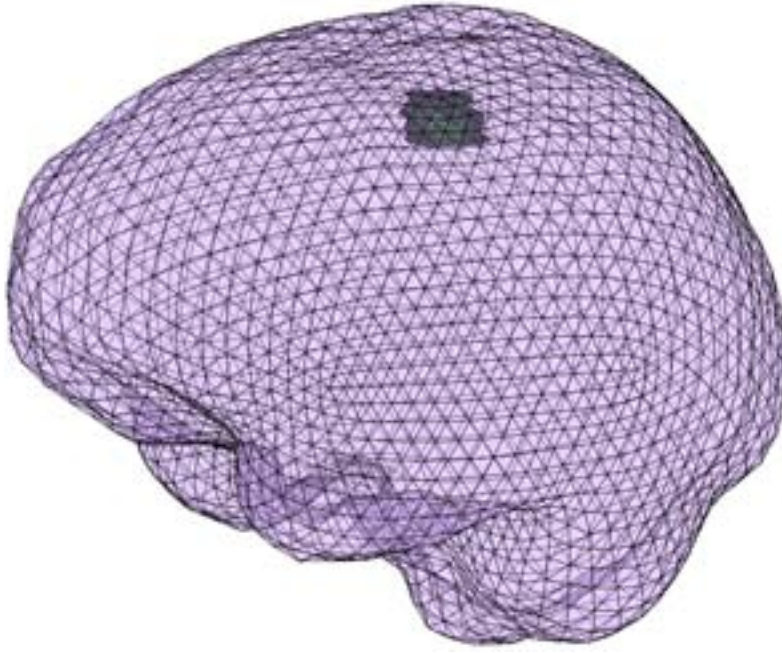


Figura 4.4: En la figura se observa el mallado de la cara interior del cráneo en violeta y el mallado que describe la superficie de la lesión en verde.

los cortes axiales, coronales y/o sagitales según los criterios de FCD establecidos en (Barkovich et al., 1996, 2005; Colombo et al., 2009). Con este procedimiento se obtuvo un conjunto de voxels que contienen la lesión anatómica visible en MRI para cada paciente. Estos VOIs, que llamaremos $Lesion_{Vol}$ se almacenaron en formato NIfTI, en el mismo espacio de coordenadas que $T1_{Vol}$. Esta imagen es de tipo binaria, i.e. cada voxel vale 1 donde hay lesión y 0 donde no. En la figura 4.7b) se observa el marcado de una lesión (en blanco) superpuesto sobre distintos cortes de $T1_{Vol}$. Por último, el volumen fue cargado en Matlab (The MathWorks, USA), donde se realizó un mallado con triángulos de la superficie de la lesión, $Lesion_{Mesh}$ (ver figura 4.4). A su vez, se calcularon también las coordenadas del centro de masa y el volumen de ésta.

4.6 CORREGISTRO DE LAS COORDENADAS DE ELECTRODOS CON MRI

Para poder definir la ubicación anatómica de las fuentes respecto a la MRI, es necesario corregistrar la posición de los electrodos y puntos fiduciales con la reconstrucción 3D $T1_{Vol}$. Con este propósito, se marcó la ubicación de los puntos fiduciales sobre la malla que describe la superficie del cuero cabelludo, utilizando el software BrainVoyager2000. Luego se ajustó la ubicación de

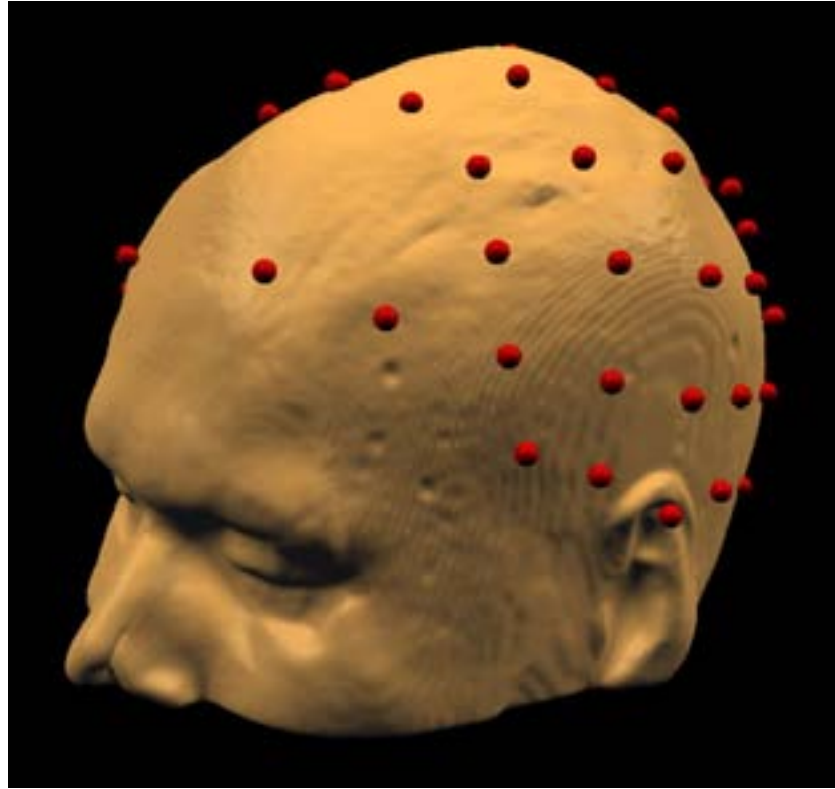


Figura 4.5: Se observa la ubicación de los electrodos sobre la malla que describe la superficie del cuero cabelludo luego de minimizar la distancia entre estos.

los electrodos a esta superficie utilizando una transformación de cuerpo rígido. Este ajuste minimiza la distancia cuadrática media entre la superficie y los electrodos. Como restricción para el ajuste, se limitó el desplazamiento de las coordenadas de fiduciales a 3 mm respecto de su ubicación original, evitando posiciones de electrodos inviables. La figura 4.5 muestra la ubicación de los electrodos sobre la superficie del cuero luego del ajuste.

4.7 SELECCIÓN DE ESPIGAS

De acuerdo con el criterio IFSECN ([Chatrian et al., 1974](#)) un neurólogo entrenado de nuestro equipo, G. Seifer, identificó visualmente y seleccionó segmentos de señal interictales epileptógenos, i.e. espigas, espiga onda u ondas agudas. La detección de los mismos se caracterizó por una inversión de fase al visualizar los montajes bipolares. Denominaremos de forma general a estos eventos como espigas interictales (IIS).

Se analizaron estos registros de EEG de cada uno de los pacientes y se seleccionaron todas las IISs de cada paciente con una morfología y una distribución de potenciales similar. Luego, se extrajeron las IISs en segmentos de señal de 400 ms, 200 ms

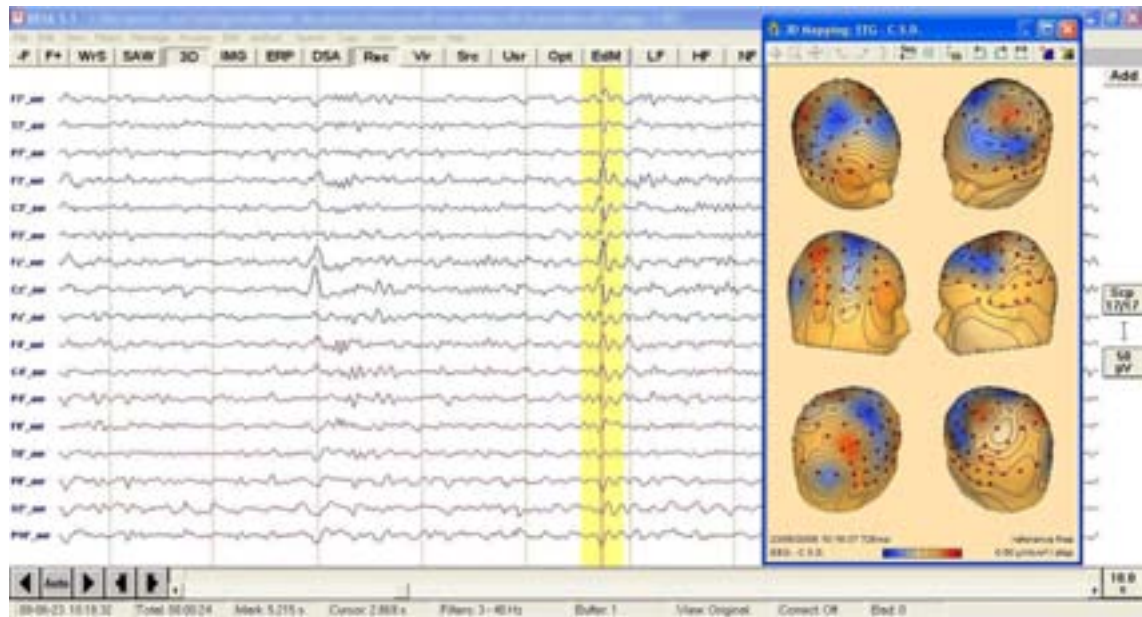
antes del pico máximo de amplitud y 200 ms después (ver figura 4.6a)). Los segmentos fueron cargados en Matlab donde se midió la relación señal ruido (SNR) de cada una de las espigas. Para esto se definió el “*intervalo de espiga*” como el segmento temporal cuya potencia es mayor al 50 % de la potencia máxima. El resto del segmento se definió como “*intervalo de actividad de fondo*”. Finalmente, la SNR se calculó como la potencia media en el intervalo de señal respecto a la potencia media en el intervalo de actividad de fondo. Este cálculo se realizó para todas las espigas. En los casos donde la SNR fue menor a 1,5 la espiga fue descartada. Nótese que no se realizó promediación de las espigas. El promediado de las espigas interictales es una técnica que mejora la SNR y permitiría estimar mejor el centro de la actividad del foco. Por otro lado la dispersión hallada en el análisis de dipolos individuales a su vez esta relacionado en parte con el nivel de señal de la actividad de fondo y con la extensión y activación de las fuentes (Bast et al., 2006). Por otro lado, dentro de un mismo foco las activaciones no son siempre iguales. En particular el sincronismo temporal de la zona activa es fundamental para que la distribución de corrientes genere potenciales distinguibles como espigas en el registro de EEG (Tao et al., 2007a,b). La promediación de las IIS atenúa las diferencias en los distintos patrones de activación que existen en un foco. Con el objetivo de no limitar el estudio a la actividad común en todas las espigas, el abordaje elegido fue el de no promediar las espigas.

4.8 LOCALIZACIÓN DE FUENTES

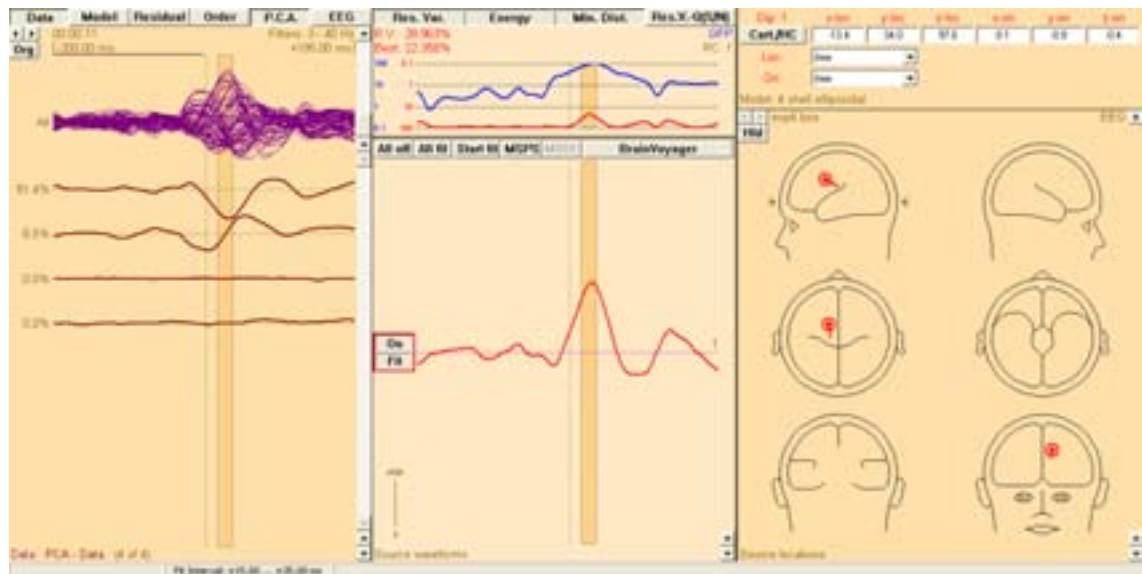
Para el análisis de fuentes se utilizó el software Brain Electrical Source Analysis v5.1 (BESA) (MEGIS Software GmbH, Alemania). Las señales fueron filtradas con un filtro pasa altos con frecuencia de corte 3 Hz y un filtro pasa bajos con frecuencia de corte 40 Hz. En general, entre 2 y 5 canales fueron descartados debido a que las señales estaban contaminadas por artefactos debidos a mal contacto en la interfase electrodo-piel.

Para cada IIS seleccionada se resolvió el problema inverso utilizando el algoritmo descrito en la sección 2.8.2. Este algoritmo supone fuentes dipolares con ubicación y orientación fija, y magnitud variable en el tiempo.

Se utilizó un modelo de cabeza de cuatro capas elipsoidales, descrito en la sección 2.5.1, considerando las dimensiones de la cabeza del paciente y la ubicación real de los electrodos. Cada una de las capas en el modelo fue considerada de conductividad isotropa, homogénea y relativa a la conductividad del líquido ceforraquídeo. Las conductividades relativas para cuero cabelludo, cráneo y cerebro fueron 0,3300, 0,0042 y 0,3300 respectivamente. Se consideró en el modelo la ubicación de los electrodos



(a)



(b)

Figura 4.6: (a) Registro de EEG donde se observa la selección del segmento de 400 ms que contiene una espiga interictal (en amarillo). Se observa también un mapa de potenciales sobre la superficie del cuero cabelludo reconstruido a partir de las mediciones en el pico máximo de la espiga. (b) En la parte superior izquierda se observa la selección del segmento donde se aplica el algoritmo de localización de fuentes. Debajo, el análisis de componentes principales. Nótese que el primer componente contiene más del 90 % de la energía de la señal. En el centro se observa la energía de la señal (en azul) y la varianza residual (en rojo) en el recuadro superior. Debajo, la variación temporal de la magnitud del dipolo. A la derecha se observa su ubicación aproximada en un diagrama. Las imágenes corresponden al software BESA.

corregistrados con la superficie de la cabeza. De estos datos, se estimó las dimensiones de los ejes del elipsoide exterior. Luego, los espesores de las capas se establecieron en 6,00, 7,00 y 1,00 mm para cuero cabelludo, cráneo y CSF respectivamente.

Se consideró como hipótesis que la fuente neuronal de una IIS está focalizada en un sector reducido del espacio y puede ser modelizado por un único ECD. Así, para cada IIS se estimó un ECD en la zona de máxima energía, aproximadamente ± 6 ms del pico máximo de la espiga (ver figura 4.6b)).

Se realizó una análisis en componentes principales (PCA) de cada IIS. Se consideraron válidos los ECDs cuyo primer componente presentó más del 90 % de la energía de la IIS, en caso contrario, la fuente era descartada. Luego, se ensayó la estabilidad de las fuentes siguiendo el criterio establecido en Gavaret et al. (2004), i.e. verificar que la ubicación de la fuente no cambie significativamente al resolver el problema inverso en el período de tiempo cercano al pico de máxima energía. En los casos que el ECD se mantuvo estable en un período de 20 a 30 ms alrededor del pico, el área de corteza donde se ubicó el ECD se consideró como el origen de la actividad interictal. Las IIS fueron descartadas cuando se observaron variaciones en la ubicación del ECD entre distintas estructuras cerebrales. En estos casos el modelo de fuente dipolar única no es adecuado para representar la actividad eléctrica de las fuentes. La inestabilidad temporal del ECD puede deberse a la propagación de la actividad eléctrica por la corteza cerebral o debido a una baja SNR (Gavaret et al., 2004; Tao et al., 2007a; Koessler et al., 2010).

Finalmente, como es costumbre en los estudios de localización de fuentes, se midió la bondad de ajuste (*GoF*) como una medida de calidad de la estimación (Gavaret et al., 2004; Bast et al., 2006). Se definió un *GoF* mínimo de 60 % para aceptar o rechazar una estimación de ECD para cada IIS individual.

En el ejemplo planteado en la sección 2.8.4 se comparó el resultado de la localización de fuentes con MUSIC y BESA. Los datos del paciente real fueron correspondieron al paciente número 3 de este análisis. Dado que los resultados con ambos métodos resultaron comparables, se optó por el uso de BESA debido a la simplicidad en el manejo de los datos.

4.9 ANÁLISIS DE LOS ECDS Y FCDS

Utilizando la información del corregistro de los electrodos con la superficie de la cabeza se superpusieron en un mismo espacio los ECDs, la reconstrucción 3D de la MRI estructural, $T1_{Vol}$ y la reconstrucción 3D de lesión, $Lesion_{Mesh}$. Se calcularon diferentes indicadores con el objetivo de estudiar la asociación de la loca-

lización de fuentes con la ubicación de la lesión epileptógena hipotética.

En primer lugar, se calculó un dipolo promedio (AD) para cada individuo como el promedio de todos los ECDs de IIS individuales. Luego, en términos de distancia espacial a la lesión visible en MRI, se midieron dos indicadores, la distancia del AD al borde de la lesión ($AD-L$, columna 3 en Cuadro 4.2) y la distancia media de cada ECD al borde la lesión ($ECD-L$, columna 5 en cuadro 4.2). Para el cálculo de distancias $ECD-L$, se consideraron valores positivos distancia para los dipolos ubicados fuera de la lesión y negativos para las distancias de dipolos internos. La misma convención se tomo para la distancia $AD-L$. Se calculó la dispersión de los dipolos (Di , columna 4 en Cuadro 4.2) como la distancia media de los ECDs al AD. Mientras más pequeño es el valor de dispersión más concentrados están los ECDs alrededor del AD. Se midió también la desviación estándar de los ECDs a la lesión ($Std\ ECD-L$, columna 6 en Cuadro 4.2) y el volumen de la FCD visible en MRI (columna 10 en Cuadro 4.2).

Con el objetivo de tener una medida de las ubicaciones y dispersión de los ECDs relativa al tamaño y características geométricas de las FCDs se definió un factor de escala k para cada ECD. Este factor k se calculó como el factor de escala que expande o contrae radialmente la $Lesion_{Mesh}$ hasta alcanzar el ECD. La expansión o contracción se realiza considerando como centro de la FCD su centro de masa. Un factor k mayor a uno implica que el ECD esta por fuera de la FCD visible, mientras que un factor menor que uno implica que el ECD se encuentra dentro de la FCD. Se calculó el promedio de k para todos los ECDs ($kECD$, columna 8 en Cuadro 4.2) y su desviación estándar ($Std\ kECD$, columna 9 Cuadro 4.2). Este factor se midió también para el AD (kAD , columna 7 Cuadro 4.2). La principal deferencia entre el factor de escala k y las medidas $ECD-L$ o $AD-L$ es que la primera mide las distancias de forma relativa al tamaño de la lesión y las segundas de forma absoluta, sin considerar el tamaño de la FCD. De esta forma una valor medio de k mayor a uno, i.e. $kECD > 1$ y una dispersión de k menor que la media de k menos uno, i.e. $Std\ kECD < kECD - 1$ sugiere que los dipolos se encuentran en una capa paralela a la lesión o parte de esta, y por fuera de la misma. A pesar de que la idea de $ECD-L$ y $AD-L$ es similar, estas medidas difieren de $kECD$ y kAD ligeramente. Esto es particularmente cierto cuando los dipolos están ubicados cerca de protuberancias de la FCD.

Para calcular el factor de expansión radial k primero se buscó la intersección del vector que une el centro de masa de la lesión con el ECD con cada una de las caras triangulares de la malla que describe la superficie de la lesión $Lesion_{Mesh}$. Una vez hallada esta intersección se calculó k como la relación entre la

distancia del centro de masa al ECD respecto a la distancia del centro de masa a la intersección.

En el Cuadro 4.2 se resume el análisis de localización de fuentes para cada uno de los pacientes. En promedio 9 ECDs por sujeto cumplieron con los criterios de inclusión. La distancia promedio general en los AD y el borde de la lesión fue de 14 mm y en 6 casos (54 %) fue menor a 5 mm. Por su parte la dispersión de los ECDs respecto al AD fue entre 7 y 28 mm, con una media de 16 mm. En todos los casos el AD se encontró por fuera de la lesión.

Como ejemplo de los resultados obtenidos, en la figura 4.7 se muestra la MRI T1-w y la imagen FLAIR del paciente número 1. Superpuestos se observan los ECDs estimados y la FCD diagnosticada marcada.

El paciente número 3 posee un tipo de FCD con múltiples regiones disjuntas y por lo tanto kAD , $kECD$ y $Std\ kECD$ no están definidas para este tipo de lesión y no se encuentran en el Cuadro 4.2.

Nótese que para todos los pacientes con excepción de dos (pacientes número 1 y 10), $ECD-L$ es mayor que $Std\ ECD-L$. Esto parecería indicar que los dipolos se encuentran por fuera de la FCD de forma significativa. Si se analizan los resultados de $kECD$ y $Std\ kECD$ se obtiene una conclusión similar.

4.10 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El objetivo de este capítulo es analizar la asociación entre FCD visibles en MRI y la distribución espacial de ECDs estimados al resolver el problema inversión en IIS sin promediar. Con este sentido se marcaron las lesiones en MRI y se obtuvieron distintos indicadores de la distribución espacial de los ECDs. Como se muestra en el cuadro 4.2, $ECD-L$ es positiva para todos los pacientes y su desviación $Std\ ECD-L$ es menor a $ECD-L$ sugiriendo que los ECDs se encuentran por fuera de la FCD de forma significativa y, por lo tanto, que la ZI se extiende más allá de los límites de la lesión visible en MRI. Esta afirmación es válida para todos los pacientes con excepción de los número 1 y 10. Por su parte, al analizar el indicador $kECD$ se llega al mismo resultado. Este es mayor que uno y $Std\ kECD$ es menor que $kECD - 1$ (ver figura 4.8).

A su vez, los resultados obtenidos en el análisis de esta tesis concuerdan con algunos estudios previos. En efecto, distintas publicaciones han presentado evidencia de que la ZE en pacientes con FCD es generalmente mayor que la lesión visible en MRI (Cepeda et al., 2005a,b; RamachandranNair et al., 2007; Widjaja et al., 2008, 2009; Aubert et al., 2009). Una hipótesis que podría explicar este resultado es que las MRI permiten distinguir el teji-

Paciente	ECD	AD-L [mm]	Di [mm]	ECD-L [mm]	Std ECD-L [mm]	kAD	KECD	Std KECD	Vol. lesion [mm³]	SNR promedio
1	4	4,63	12,96	7,55	10,37	1,91	2,17	1,64	2,18	2,80
2	34	3,97	13,04	13,29	8,14	1,76	3,19	1,34	2,81	4,20
3	4	3,10	27,47	10,99	6,45	-	-	-	4,21	2,59
4	7	13,57	12,32	16,57	7,52	1,83	1,98	0,47	27,49	3,74
5	9	25,09	16,78	28,17	13,99	3,71	4,28	1,54	10,60	3,24
6	5	1,41	18,49	9,46	4,74	1,39	2,20	0,72	7,53	3,97
7	10	22,90	14,22	25,56	12,98	4,56	5,06	2,04	1,83	5,67
8	12	57,44	14,93	59,53	9,74	8,91	9,05	1,18	2,11	2,81
9	12	19,44	7,23	20,89	3,03	3,38	3,27	0,41	8,32	5,45
10	8	4,72	17,29	6,27	9,22	1,24	1,24	0,40	115,74	5,21
11	3	4,66	28,85	20,96	12,80	1,60	3,06	1,40	8,74	2,09
Promedio	9,82	14,63	16,69	19,93	9,00	3,03	3,55	1,11	17,41	3,80

Cuadro 4.2: Resultados de la localización de ECD y mediciones relativas a la lesión de FCD. Referencias: AD-L: distancia AD lesión, Di: dispersión, ECD-L: distancia promedio de los ECDs a la lesión, Std ECD-L: desviación estándar de ECD-L, kAD: factor de escala k para AD, KECD: promedio del factor de escala k para todos los ECDs, Std KECD: desviación estándar de KECD, SNR: relación señal ruido.

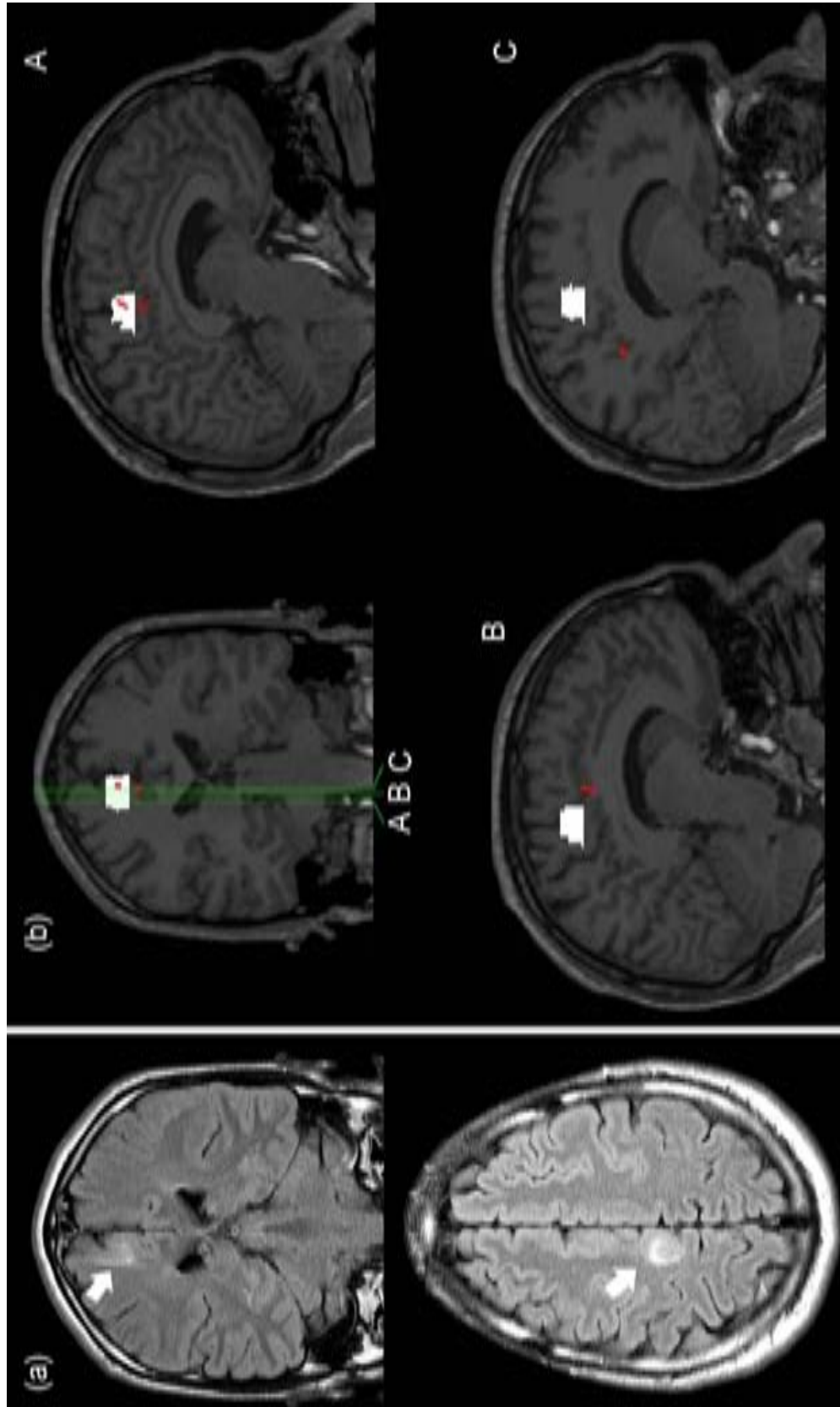


Figura 4.7: a) FCD indicada por las flechas en el lóbulo frontal derecho en cortes axial y coronal de secuencia FLAIR en el paciente número 1. b) Ubicación de los ECDs obtenidos de IIS sin promediar (en rojo) y lesión de FCD marcada (en blanco), superpuestos sobre imágenes coronales y sagitales de $T1_{Vol}$. En el corte coronal se observa la ubicación de los cortes sagitales A, B y C.

do lesional del normal debido a la presencia de células patológicas, que podrían no ser las responsables de la actividad eléctrica epileptógena.

En el trabajo realizado por [Cepeda et al. \(2005b\)](#) se estudian in-vitro las características de dos tipos de células anormales, las células balón y las neuronas citomegálicas, obtenidas de 42 pacientes pediátricos con FCD.

Las células balón son un tipo de células anormales, con características morfológicas de células gliares, pueden tener forma redondea con un árbol dendrítico extenso y no presentar axones ([Cepeda et al., 2005b](#); [Lerner et al., 2009](#)). Estas células son eléctricamente hipoexcitables o silentes, i.e. no presentan potenciales de acción ante la inyección de corriente. Así, se considera que estas células no participarían en la generación, ni en la propagación de la actividad eléctrica anormal en las FCD ([Cepeda et al., 2005b](#)).

Por su parte, las neuronas citomegálicas son células muy grandes, con forma irregular, algunas veces similares a las piramidales ([Cepeda et al., 2005b](#); [Lerner et al., 2009](#)). Las propiedades eléctricas de membrana son distintas de las neuronas piramidales; sin embargo, el patrón de disparo de potenciales de acción es similar al de las neuronas piramidales y no presentan despolarización espontánea de la membrana celular. Esto indica que posiblemente sean responsables de la propagación de la actividad eléctrica anormal, pero no de su generación ([Cepeda et al., 2005b](#)).

Por otro lado, en el trabajo presentado por [Cepeda et al. \(2005a\)](#) los autores investigan la actividad eléctrica con ECoG, MRI, tomografía por emisión de positrones (PET) e histología de 43 pacientes con displasias corticales. En las regiones de corteza diagnosticadas como displasia severa por MRI y PET encontraron la presencia de células balón y de neuronas citomegálicas en el 86 % y 83 % de los casos respectivamente. En tejido normal diagnosticado por estas técnicas no encontraron este tipo de células. A su vez, el análisis indicó la correlación entre la presencia de neuronas citomegálicas y los registros de ECoG patológicos. Sin embargo, el 36 % de las zonas con espigas continuas y de alta amplitud no poseen neuronas citomegálicas y el tejido normal de estos pacientes presentó un registro de ECoG patológico en el 78 % de los casos. Esto sugiere que las neuronas citomegálicas podrían contribuir a la epileptogénesis, pero que no actuarían como células marcapasos. Una hipótesis es que el tejido epileptógeno involucre otros tipos de células marcapasos, como por ejemplo neuronas inmaduras, o circuitos epileptógenos hiperexcitables debido a una neurotransmisión con excitabilidad aumentada o una inhibición disminuida.

Otro estudio de interés es el realizado por [Iida et al. \(2005\)](#), donde se analizaron registros interictales con MEG de 4 pacientes con FCD. En tres de ellos se halló que las fuentes de las IIS registradas con MEG (MEGSS) se organizan en grupos que incluyen la lesión visible en MRI y se extienden de forma continua fuera de esta, y también MEGSS dispersas en ubicaciones remotas con respecto a la lesión. En el paciente restante se observaron MEGSS dispersas que incluyeron la lesión y se extendieron por fuera de esta.

Es interesante notar que *AD-L*, *ECD-L*, *kAD* y *kECD* en el paciente número 8 es relativamente grande comparado con los otros pacientes. A su vez, los pacientes 2 y 8 presentaron respectivamente 10 y 12 IIS de otro tipo, con otra forma de onda y distribución de potencial a la analizada previamente. El análisis de ECD de estas IIS resultó en ubicaciones remotas de la lesión visible. En el paciente número 2 el *AD-L* fue de 32,8 mm, mientras que para el paciente número 8 fue de 70,09 mm.

En estos casos la ZE puede estar asociada a la FCD y a estructuras remotas (extra-lesional) organizada a través de la “creación” de redes neuronales específicas como en el trabajo realizado por [Aubert et al. \(2009\)](#). Los autores estudiaron 36 pacientes con epilepsia y FCD, y distinguieron fuentes locales y remotas a la FCD utilizando registro de ECoG. En el 61 % de los casos los pacientes presentaron una ZE organizada a través de una red neuronal en el inicio ictal. En estos casos la remoción completa de la ZE, incluyendo las ubicaciones remotas, presentó un mejor resultado que la resección incompleta. Resultados similares fueron descritos en [Fauser et al. \(2009\)](#), en el estudio de 5 pacientes con FCD multifocales.

Este resultado y el anterior refuerzan la hipótesis de que la ZE estaría organizada a través de una red que se extiende en ciertas ocasiones desde la lesión visible en MRI a regiones inclusive más allá de sus límites, o hacia zonas remotas.

Por otro lado existen trabajos que muestran que la localización de fuentes de IIS registrada con EEG y MEG se encuentran principalmente dentro de la lesión visible en MRI ([Morioka et al., 1999](#); [Bast et al., 2004](#)). En particular en el trabajo de Bast y colaboradores se registran 122 canales de MEG y 33 canales de EEG para localizar IIS. Es importante notar que se descartaron el 40 % de todos los ECD al rechazar los que presentaron un *GoF* menor a 92.5 %. Así, el 93 % de los ECD se ubicó dentro de la lesión visible.

Si comparamos esto con los datos obtenidos en este estudio y se aplica este umbral de rechazo, se descartarían la totalidad de los ECDs estimados (ver Figura 4.8). Inclusive, colocando un umbral de *GoF* del 83 %, lo cual solo deja 4 casos, se puede observar que las conclusiones que se obtienen del análisis de *AD-L*

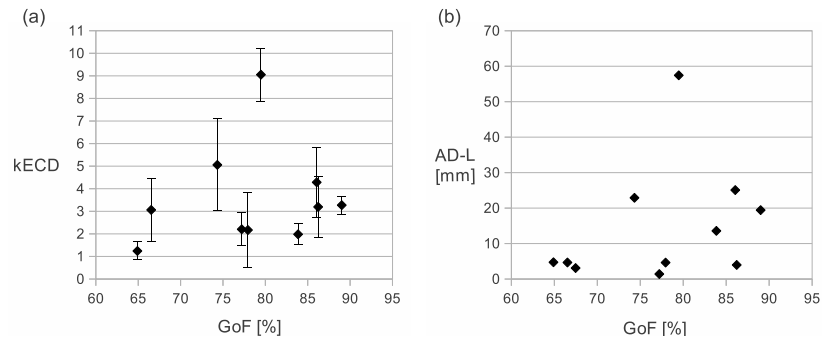


Figura 4.8: a) $kECD$ en función de GoF promedio. Las barras de error representan $\pm Std$ $kECD$. Nótese que $kECD$ menos Std $kECD$ es mayor que 1 en todos los pacientes a excepción de los número 2 y 8, sugiriendo que la ZI se encuentra por fuera de la FCD. b) $AD-L$ en función de GoF promedio para todos los pacientes. Nótese que no se observan diferencias significativas a distintos valores de GoF . Referencias: $AD-L$: distancia dipolo promedio a la lesión, GoF : bondad de ajuste, $kECD$: valor medio del factor de escala k para todos los ECD. Std $kECD$: desviación estándar de $kECD$.

y $kECD$ no son distintas del grupo de 7 pacientes con GoF menor al 83 %.

Es importante recordar que el GoF es una medida que indica cuanto de los datos medidos son explicados por el modelo. Se puede conjeturar que el bajo nivel de GoF en este estudio se debe a la presencia sustancial de actividad de fondo durante la ocurrencia de las IIS. Podría aplicarse en estos casos una técnica con cierto grado de filtrado espacial como la propuesta en (Beltrachini et al., 2009) y así reducir la cantidad de ruido que cubre la señal de interés. Otra conjetura es que la extensión de las fuentes sea demasiado grande, haciendo que el modelo de ECD no sea adecuado y así reducir el GoF (Bast et al., 2006; Tao et al., 2007a). En estos casos el planteo de fuentes distribuidas podría ser útil para llegar a mejores resultados (Pascual-Marqui, 2002; Yetik et al., 2006). Otra posible diferencia con el trabajo de Bast et al. (2004) es que la población analizada es mayoritariamente adulta en nuestro trabajo, mientras que la de ellos son pacientes pediátricos.

Debemos remarcar que la relevancia en la ubicación de los ECDs, i.e. si la estimación de la ZE fue correcta, será determinada finalmente por registros invasivos y/o por el resultado postquirúrgico.

Aproximadamente un 77 % de los pacientes con tratamiento quirúrgico quedan libres de crisis (Lerner et al., 2009). El predictor más consistente es la remoción completa de la lesión; definida en términos de neuroimágenes o el registro ictal e interictal en

pacientes con iEEG. Se ha observado con registros intracraneales que la resección completa de la región de inicio ictal y la ZI incrementan significativamente las posibilidades que los pacientes queden libres de crisis luego de la cirugía (Widdess-Walsh et al., 2007). Sin embargo, la ZI no siempre se encuentra totalmente contenida dentro de la ZE y por lo tanto la resección de ZI por fuera de la ZE no afectaría el resultado de la cirugía. Por otro lado, se debe prestar especial atención a ECDs dispersos cuando las fuentes de actividad se extienden más allá de los límites de la FCD visible en MRI. Estas fuentes dispersas podrían formar parte de la ZE y continuar con el rol de “marcapaso” luego de una resección incompleta de lo que se consideraba la ZE, llevando a la reaparición de crisis en el futuro.

A pesar de que la planificación de la ubicación de los electrodos para el registro intracraneal en el caso de pacientes con FCD se realiza en base a la hipótesis de la ZE, como se comentó en el párrafo anterior, no siempre se logra. Se ha reportado que la observación de actividad difusa o epileptógena propagada por fuentes neuronales distantes a la ubicación de los electrodos o en ubicaciones profundas, decrece significativamente la tasa de éxito post-quirúrgico (Widdess-Walsh et al., 2007). En estos casos, la localización de ECDs de IIS de forma no invasiva podría ser una herramienta importante. Asumiendo que las fuentes encontradas con iEEG son las mismas que con ECDs, esta información podría contribuir en el planeamiento de la ubicación de los electrodos intracraneales con mayor exactitud y/o en la resección quirúrgica.

4.11 CONCLUSIONES

En resumen, los hallazgos sugieren que las FCDs visibles en MRI y las regiones de corteza circundantes son epileptógenas, lo cual coincide con resultados de estudios previos. Los métodos descritos en este capítulo, basados en registros de EEG y MRI son útiles para la definición de la ZI en pacientes con epilepsia y FCD visible en MRI, y podrían aplicarse en el estudio de otras patologías asociadas a la epilepsia. Considerar la ubicación de los ECDs de IISs individuales puede ser útil para mejorar la tasa de éxito de la cirugía resectiva de estos pacientes.

MODELIZACIÓN CON FUENTES CONCENTRADAS Y DISTRIBUIDAS EN ERP

5.1 INTRODUCCIÓN

El procesamiento de caras es uno de los pasos fundamentales en el desarrollo de los comportamientos complejos de la cognición social. Los potenciales relacionados con eventos (ERP) son una herramienta sumamente útil para el análisis de este proceso cognitivo ya que permite su estudio de forma no invasiva y con mayor facilidad que otras técnicas, como por ejemplo MRI funcional (fMRI). En particular, el potencial N170 está relacionado con el procesamiento visual de objetos, caras y palabras, y presenta un pico negativo entre los 140 ms y los 200 ms después de la presentación de los estímulos (Rossion et al., 2003). Asimismo, es sensible al tipo de estímulo presentado y la valencia emocional del mismo (Ibáñez et al., 2011b).

Existen en la literatura diversos estudios que localizan las fuentes del N170 en distintas ubicaciones anatómicas. Los trabajos de Rossion et al. (2003) y Deffke et al. (2007), utilizando EEG y E/MEG respectivamente, concluyen que los generadores del componente N170 se encuentran localizados en el giro fusiforme (FG). Alternativamente, Mnatsakanian y Tarkka (2004) sugieren que las fuentes se ubican en el FG y en estructuras adicionales, como el Giro Lingual (LG), Schweinberger et al. (2002) en la corteza tédoro-occipital lateral e Itier y Taylor (2004) en el surco temporal superior (STS). Las diferencias halladas entre los distintos estudios pueden estar relacionadas con el tipo de estimulación realizada o con el modelo de fuente y de cabeza utilizados para resolver el problema inverso. Dada la diversidad de resultados obtenidos, uno de los objetivos de este capítulo es describir con precisión las regiones involucradas en la generación del componente N170, ayudando así a comprender este complejo proceso. Se pone especial énfasis en las diferencias del uso de fuentes concentradas y distribuidas, y las implicancias del uso de un modelo esférico y uno realista de cabeza.

En este estudio los estímulos presentados fueron caras y palabras en dos poblaciones diferenciadas, sujetos control y pacientes con trastorno por déficit atencional con hiperactividad (ADHD). Este desorden neuropsiquiátrico presenta su inicio en la infancia y se extiende sobre la vida del adolescente y adulto, y se caracteriza por una excesiva inatención, hiperactividad e impulsividad. Uno de los puntos importantes de estudiar es-

te potencial es que podría utilizarse como marcador cortical del procesamiento de caras y emociones faciales en pacientes con ADHD (Marsh y Williams, 2006; Ibáñez et al., 2011b). Además, el procesamiento de caras y emociones faciales evaluado a partir del componente N170 es una área de mucho estudio en neuropsiquiatría por lo cual, conocer las deferencias en los generadores corticales en pacientes y sujetos control es fundamental.

En general, la resolución del problema inverso de EEG se ve afectado por las incertezas del modelo de cabeza elegido, del modelo de fuente, la posición de los electrodos, etc. Sin embargo, si los modelos no difieren considerablemente del modelo real, las diferencias tienden a ser del mismo orden que el ruido electrónico (von Ellenrieder et al., 2006; Güllmar et al., 2010; Beltrachini et al., 2011b; Beltrachini, 2012). Para la utilización de modelos realistas es necesario contar con información adicional proveniente de imágenes de resonancia magnética y de sistemas que permitan medir la ubicación espacial de los electrodos. Normalmente no se cuenta con estos datos, ya sea debido a los costos que esto implica o a que simplemente no es práctico, dado el gran número de sujetos control o pacientes involucrados en los estudios y el tiempo que suele tomar obtener esa información adicional. Así, es costumbre la utilización de modelos de cabeza estándar.

El modelo de cabeza esférico de tres capas isótropas es históricamente el más usado, en gran parte debido a su simplicidad. Las tres capas representan el cerebro, el cráneo y cuero cabelludo. En este modelo las conductividades de los tejidos se suponen homogéneas e isótropas (ver sección 2.5.1). Este modelo presenta grandes inexactitudes, como la falta de representación de la geometría real, o la simplificada conductividad eléctrica supuesta, pudiendo afectar el resultado en la localización de fuentes. Con el objetivo de reducir estos errores se puede utilizar un modelo realista basado en atlas. Estos modelos se realizan como un promedio de cientos de cabezas de sujetos normales y garantizan una mejora sobre los modelos que aproximan la geometría de la cabeza de forma grosera (von Ellenrieder et al., 2006; Valdés-Hernández et al., 2009).

A su vez, el modelo de fuente utilizado, de tipo dipolar o de fuentes distribuidas, también influye fuertemente en las conclusiones que se obtienen en la localización de fuentes. Un dipolo de corriente equivalente (ECD) puede representar correctamente una pequeña zona de corteza activa, pero considerar un modelo dipolar puede no ser acertado cuando los procesos incluyen grandes zonas de activación cortical (Kobayashi et al., 2005), como suele ser en la mayoría de los procesos cognitivos. Otro de los puntos críticos al considerar un modelo dipolar es el de conocer a priori el número de fuentes (Mosher et al., 1992). Estimar

un número errado de fuentes puede causar que las fuentes estimadas no sean representativas de las fuentes neuronales reales. Esta clase de inconvenientes se pueden sortear utilizando estrategias como el criterio de información de Akaike (Akaike, 1974), el criterio de información Bayesiana (Schwarz, 1978) o el descriptor de largo mínimo (MDL) (Rissanen, 1978).

Por su parte, las fuentes distribuidas presentan en general soluciones suaves y por ende la extensión de la zona activa es difícil de determinar. Con este objetivo se suelen determinar umbrales estadísticos o arbitrarios que limiten la extensión de la solución (Waldorp et al., 2006). A su vez, las soluciones al problema inverso con la formulación conocida como de operadores lineales presentan una difusión de la fuente real que puede ser calculada para cada punto de espacio de soluciones y es conocida como la función de dispersión puntual (en inglés, point spread function) (PSF) (Waldorp et al., 2006; Grave de Peralta et al., 2009).

En este capítulo se analiza la localización de fuentes dipolares y distribuidas utilizando el algoritmo sLORETA desarrollado en Pascual-Marqui (2002). Este método permite localizar fuentes haciendo un pesado de la solución de norma mínima cuadrada por medio de la varianza de los estimadores (ver sección 2.8.3). La solución obtenida es distribuida si se consideran las intensidades en cada una de las coordenadas del espacio. Ahora bien, si solo se considera la intensidad máxima la solución es de tipo concentrada, aunque de una naturaleza diferente al modelo dipolar. La solución concentrada presenta error cero en la localización de fuentes en mediciones libres de ruido (Pascual-Marqui, 2002; Wagner et al., 2004; Sekihara et al., 2005).

Para la evaluación de las soluciones distribuidas y concentradas se estudian dos casos, con un modelo de cabeza realista y con un modelo de cabeza esférico de tres capas concéntricas. Con el objetivo de plantear un modelo realista de las mejores características posibles, se utiliza un modelo que contempla la conductividad eléctrica de forma anisótropa a partir del atlas de tensor de difusión ICBM-DTI-81 (Mori et al., 2008). A nuestro mejor entender, no se ha reportado el uso de un modelo de cabeza tan detallado para el estudio del potencial N170.

Por último, se plantea un nuevo *Índice de activación de región anatómica cortical* (AI) para poder describir con mayor facilidad y claridad cuales son las zonas activas en una solución distribuida. Este índice está basado en los resultados del análisis de fuentes distribuidas y en un atlas anatómico probabilístico de segmentación cortical.

Los datos presentados en este capítulo fueron obtenidos en el marco de un proyecto de colaboración entre el *Laboratorio de Neurociencia Integrativa de la Universidad de Buenos Aires*, el *Instituto*

de *Neurología Cognitiva* (INECO) y el *Instituto de Neurociencia de la Universidad Favaloro* que estudia la asociación entre el procesamiento emocional de caras, las capacidades de cognición social y la función ejecutiva de los sujetos. Para más información sobre otros aspectos del estudio no descritos en este capítulo se refiere al lector a los trabajos [Ibáñez et al. \(2011b\)](#); [Petroni et al. \(2011\)](#).

A continuación se describirá la selección de los pacientes con ADHD y de los sujetos de control. Luego, se detallan los pasos para la presentación de los estímulos, la adquisición de los datos y su selección. Con estas mediciones, se localizan las fuentes utilizando sLORETA y se analizan las ubicaciones de las fuentes concentradas y distribuidas. Por último se discuten los resultados obtenidos y se comparan con los de otros autores.

5.2 PARTICIPANTES

Se reclutaron 10 pacientes adultos con ADHD de los cuales uno es hombre, tres son zurdos y la edad promedio es de 33,1 años con una desviación estándar de 3,42 años. Se reclutaron también 10 sujetos sanos, uno masculino, dos son zurdos y la edad promedio es de 33,3 años con una desviación estándar de 3,64 años. El diagnóstico de ADHD fue realizado por tres especialistas siguiendo el criterio *DSM-IV* de la *American Psychiatric Association* ([American Psychiatric Association, 2000](#)). Todos los pacientes se encontraban medicados con methylphenidate que fue suspendido durante el día de registro de ERP. El diagnóstico de ADHD, siguiendo los criterios de *DSM-IV* fue complementado con evaluaciones de impulsividad/hiperactividad, estado de ánimo (manía y depresión) y evaluaciones neurofisiológicas extendidas, incluyendo neuropsicología general, función ejecutiva y cognición social. Todos los participantes completaron un cuestionario para descartar déficits auditivos, visuales, psiquiátricos o neurológicos y firmaron el consentimiento informado para la realización del estudio. Todos los procedimientos experimentales fueron aprobados por el comité de ética de INECO. En [Ibáñez et al. \(2011b\)](#) se encuentran más detalles relacionados a la selección de los participantes.

5.3 PRESENTACIÓN DE LOS ESTÍMULOS

Durante la realización del estudio se presentaron imágenes de caras y palabras. Con el objetivo de evaluar los efectos del tipo de estímulo se establecieron tres categorías distintas de estímulos: caras, palabras, y caras y palabras. También se presentaron estímulos de valencia emocional positiva y negativa, por ejemplo felicidad y tristeza, y en el caso del estímulo de caras y palabras

en simultáneo se consideró el efecto de la compatibilidad/incompatibilidad [Ibáñez et al. \(2011a\)](#).

Se les pidió a los sujetos que categorizaran, en el menor tiempo posible, las caras o palabras que se mostraban en la pantalla de una computadora de acuerdo a su valencia en una de dos categorías, positiva o negativa. En este capítulo las variaciones debido a valencia o compatibilidad no serán analizadas, i.e. solo se consideraran las tres categorías distintas de estímulo: caras, palabras, y caras y palabras en simultáneo.

La tarea se compuso en dos bloques de 320 pruebas (trials) cada uno, uno de estímulos simultáneos y otro de estímulos simples. En la figura 5.1 se puede observar un diagrama del diseño experimental.

En primer lugar, se presenta una cruz de fijación durante 1000 ms. Luego se presenta el estímulo durante 100 ms, seguido por una cruz de fijación hasta que el participante responda. Si la respuesta es incorrecta, se presenta una cruz roja como devolución (feedback) durante 100 ms y termina la prueba. Si la respuesta es correcta no se presenta devolución y la prueba termina. Después de la respuesta se establece un tiempo entre estímulos de 1000 ms.

En el bloque simultáneo, se presenta una cara en el centro de la pantalla y una palabra debajo de manera simultánea por 100 ms. Se le pide a los participantes que indiquen la emoción que presenta la cara e ignoren la palabra. En el bloque de estímulo simple se presenta una cara o una palabra en el centro de la pantalla y se pide a los participantes que indiquen la emoción del estímulo. Otros detalles del diseño experimental pueden hallarse en [Ibáñez et al. \(2011b\)](#).



Figura 5.1: Diseño experimental. La prueba (trial) comienza con una cruz de fijación, seguido por un estímulo: cara, palabra, o cara y palabra en simultáneo según el bloque que se ejecute. Luego del estímulo se presenta una cruz de fijación hasta la respuesta del sujeto. Si la respuesta es incorrecta se presenta una cruz roja y la prueba finaliza. Caso contrario la prueba finaliza sin devolución. Después de la respuesta o de la devolución se agrega un tiempo entre estímulos de 1000 ms.

5.4 ADQUISICIÓN DE LOS DATOS

Las señales de EEG fueron grabadas con un equipo *BioSemi* de 128 canales (BioSemi, Amsterdam, Países Bajos). La frecuencia de muestreo se estableció en 500 Hz y las señales fueron filtradas entre 0,1 y 100 Hz. Para el procesamiento de los datos se utilizó el software *Matlab* y en particular muchas de las funciones incluidas en el paquete *EEGLab* (<http://scn.ucsd.edu/eeglab/>). Los datos fueron filtrados off-line entre 0,3 Hz y 30 Hz, submuestreados a 128 Hz y re-referenciados al potencial instantáneo promedio. Dos canales bipolares monitorearon los movimientos oculares verticales y horizontales. Los datos fueron segmentados desde 200 ms antes, hasta 800 ms después del inicio del estímulo. Los segmentos contaminados por los movimientos oculares fueron removidos de los análisis posteriores utilizando la técnica automática descrita en Gratton (1983) y por medio de inspección visual. Solo los segmentos de EEG libres de artefactos fueron promediados para la obtención de los ERPs.

5.5 SELECCIÓN DE LOS DATOS

Con el objetivo de obtener las imágenes de las fuentes del componente N170 con sLORETA se debió hallar el pico negativo (máximo negativo) de este potencial. En la figura 5.2 se muestra el potencial medido cuando el estímulo es caras en el grupo de sujetos control. Se puede observar claramente el componente N170 en las regiones occipitales, extendiéndose alrededor de las ubicaciones P8/P7 y PO8/PO7 en ubicaciones estándar del sistema internacional 10-10 (Rossion y Jacques, 2008). Para poder determinar el pico del componente N170 se tomó el potencial promedio en los canales representativos de la zona occipital, A8-A12 y B6-B9 (ver figura 5.2), en la ventana de tiempo 167-229 ms para caras, y caras y palabras en simultáneo, y 182-284 ms para palabras. Luego, se determinó como pico del componente N170 al mínimo potencial de este promedio. El procedimiento se repitió para cada uno de los sujetos.

En la figura 5.3 se observa la señal de ERP promedio en los electrodos témporo-occipitales representativos para los diferentes estímulos y grupos, así como también se distinguen los canales de izquierda y derecha.

Se puede observar que la amplitud de los potenciales promedio registrados en los electrodos derechos es mayor cuando los estímulos son caras o caras y palabras en simultáneo, y mayores a izquierda cuando los estímulos presentados son palabras; siendo así tanto para sujetos control como para pacientes con ADHD. Este resultado cualitativo nos lleva a pensar que los generadores relacionados al procesamiento de caras y caras y palabras se en-

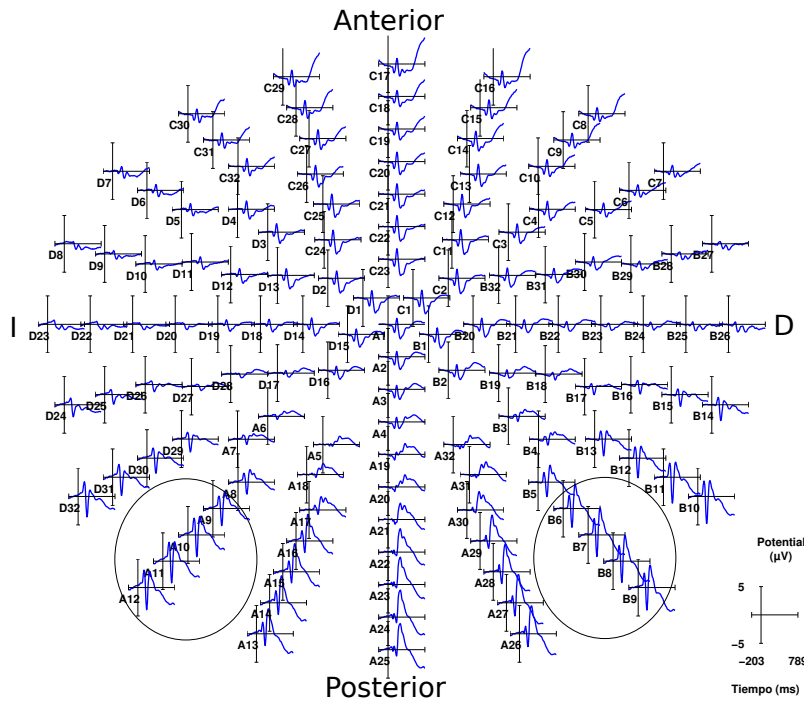


Figura 5.2: Potenciales medidos ubicados en la distribución estándar de los 128 electrodos BioSemi. Los electrodos representativos donde el componente N170 es predominante se encuentran marcados.

cuentran principalmente en la región témporo-occipital derecha y para palabras en la izquierda. A su vez, se observa que los ERP medidos en pacientes con ADHD son más atenuados que en sujetos de control y presentan una lateralización menos marcada, en concordancia con [Sprengelmeyer y Jentzsch \(2006\)](#). El análisis cuantitativo de estos datos se encuentra en [Ibáñez et al. \(2011b\)](#).

5.6 MODELOS DE CABEZA Y PROBLEMA DIRECTO

Para resolver el problema inverso se requiere de un modelo de cabeza y resolver el problema directo. Dado que no se contó con MRI individuales de los sujetos se utilizaron dos modelos estándar calculados en nuestro laboratorio. El primero es un modelo de tres capas esféricas isotropas, donde las capas representan el cerebro, el cráneo y el cuero cabelludo (ver sección 2.5.1). Las conductividades eléctricas adoptadas fueron 0,33 S/m para el cerebro y el cuero cabelludo, y 0,0096 S/m para el cráneo ([Dannhauer et al., 2011](#)). El segundo modelo considerado fue calculado a partir del atlas MNI152 de 152 MRIs obtenidas de sujetos sanos, provista por el *International Consortium of Brain Mapping* (ICBM) ([Mazziotta et al., 2001](#)). Las superficies de cuero cabelludo y cráneo fueron extraídas de las imágenes siguiendo los pasos desarrollados en la sección 2.5.2. Se consideró también la

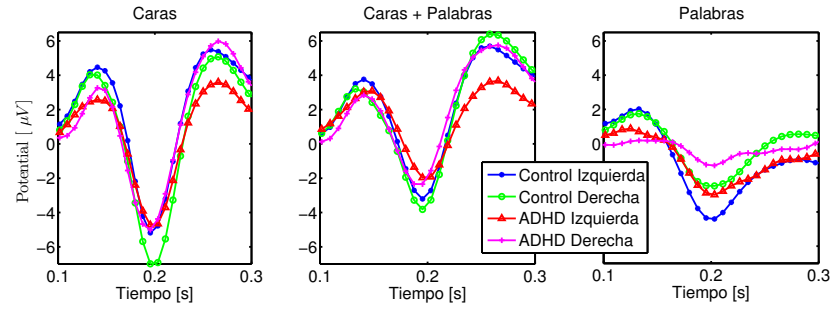


Figura 5.3: Detalle del pico del componente N170. Se observa el potencial promedio del componente N170 en los electrodos representativos para: caras (izquierda), caras y palabras en simultáneo (centro) y palabras (derecha). Se pueden distinguir los electrodos izquierdos de los derechos y los grupos de participantes, sujetos control o pacientes con ADHD con diferentes marcadores.

anisotropía de la sustancia blanca usando un atlas de imágenes de tensor de difusión (DTI) de 81 sujetos sanos (Mori et al., 2008), corregistrado con el modelo ICBM. Utilizando la transformación lineal de los autovalores del tensor de difusión planteada por Tuch et al. (2001) se calculó el tensor de conductividad eléctrico en la sustancia blanca.

Se puede observar en la figura 5.4a) la superposición de las superficies en el modelo esférico y en el realista en una vista sagital. En la figura 5.4b) se muestra el valor medio de conductividad para cada elemento del mallado del modelo realista, en el mismo corte sagital.

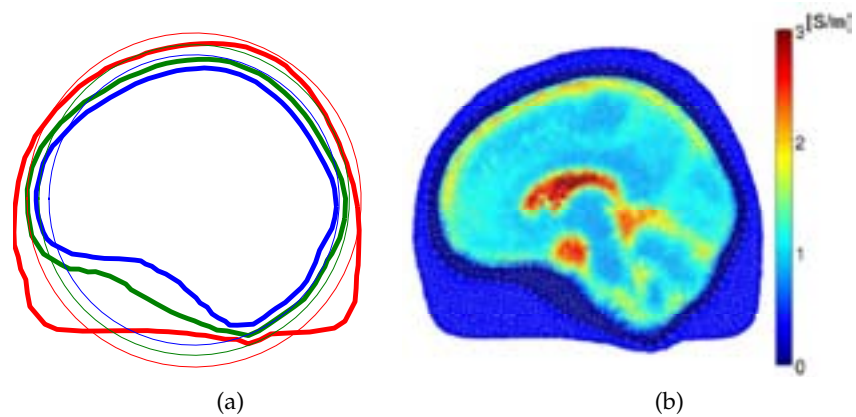


Figura 5.4: Modelos de cabeza. a) Corte sagital de los modelos esféricos (líneas finas) y realista (líneas gruesas). b) Mallado del modelo realista. La escala de colores denota la conductividad eléctrica promedio de los elementos.

Con el objetivo de resolver el problema directo en EEG se utilizó el método de elementos finitos (Beltrachini et al., 2008). Este

método permite la consideración de anisotropías en la conductividad eléctrica de los tejidos, lo que ha mostrado ser de importancia en los procedimientos de localización de fuentes (Wolters et al., 2006; Güllmar et al., 2010). Ambos modelos fueron mallados con tetraedros de 2 mm de lado en promedio, usando el paquete de herramientas ISO2Mesh para Matlab (Fang y Boas, 2009). El espacio de solución para las fuentes fue restringido a la superficie cortical y la orientación se dejó libre, i.e. no se restringió a ser normal a la superficie, de acuerdo con los resultados de Valdés-Hernández et al. (2009).

5.7 LOCALIZACIÓN DE FUENTES

Se utilizó el método sLORETA (Pascual-Marqui, 2002), descrito en la sección 2.8.3, para la localización de los generadores del componente N170. Es un método estadístico de imágenes que resulta en una solución suave y distribuida de las fuentes sin hacer suposiciones a priori del número de fuentes involucradas. También ha sido demostrado que el algoritmo puede ser utilizado para la localización de fuentes concentradas. Así, el método resulta atractivo para el estudio del componente N170 con fuentes concentradas y distribuidas.

5.8 RESULTADOS DE SLORETA

Para la resolución del problema inverso, se modelizó el ruido electrónico en los sensores como ruido Gaussiano aditivo a la señal de EEG, no correlacionado espacialmente, de media cero y una desviación estándar de 0,5 μV . Por su parte, se consideró que la actividad cerebral de fondo es de tipo Gaussiano con media nula, cuyas fuentes no están correlacionadas espacialmente entre sí. La actividad de estas fuentes puede ser simulada y, resolviendo el problema directo, se obtienen mediciones simuladas en los sensores de EEG. Así, se estableció la covarianza de las fuentes de forma tal que la covarianza promedio de las mediciones sea de 25 μV^2 .

Por otro lado, se utilizó como primera aproximación del parámetro de regularización α la técnica presentada por Lin et al. (2006) y luego se consideraron distintos valores, mayores y menores, hasta tener una fuente distribuida con un tamaño de activación acorde con la experiencia de los participantes del proyecto. Al valor elegido lo denominaremos α_0 .

En la figura 5.5 se muestran a modo de ejemplo las soluciones con distintos valores de α para sujetos de control cuando los estímulos son caras. Se puede notar claramente cómo la solución es afectada ampliamente por el parámetro de regularización, siendo éste un factor determinante en la solución inversa. En los

distintos grupos y estímulos, valores mayores de α presentan soluciones más suaves con una tendencia a estructuras mediales. Por su parte, las soluciones con valores más pequeños del parámetro presentan activaciones sustanciales en la región occipital inferior con predominancia izquierda (independientemente del tipo de estímulo). Ambos casos extremos no son representativos de la actividad real, ya sea por la zona de activación o por la dimensión del área involucrada.

Se calcularon las fuentes para cada uno de los estímulos (caras, caras y palabras en simultáneo, y palabras) en el pico negativo del potencial N170 utilizando los modelos de cabeza esférico y realista. Para cada sujeto y condición se obtuvieron dos imágenes, una por cada modelo de cabeza. Luego, las imágenes de las fuentes fueron promediadas para cada estímulo en ambos grupos, sujetos control (figura 5.6) y pacientes con ADHD (figura 5.7).

En general se puede observar que el modelo de cabeza esférico presenta zonas de activación más anteriores que el uso de un modelo realista. A su vez, los valores de SCDP (ver sección 2.8.3) son mayores con el uso del modelo realista, lo cual implica que la solución al problema inverso es más confiable. Nótese que estas diferencias se mantienen tanto para sujetos control como para pacientes con ADHD en todas las condiciones de estimulación. Se refiere al lector a la tesis doctoral del Ing. Leandro Beltrachini para un análisis más profundo de los modelos de cabeza y sus implicancias en la estimación de la matriz de covarianza utilizada en la estandarización del sLORETA (Beltrachini et al., 2011a; Beltrachini, 2012).

5.9 ANÁLISIS DE FUENTES CONCENTRADAS

En primer lugar, se analiza la ubicación de las fuentes concentradas, obtenidas como el punto de máxima intensidad SCDP y se comparan las soluciones obtenidas con ambos modelos de cabeza. Los resultados son expresados en el espacio de coordenadas MNI con el objetivo de presentar los resultados de forma clara y comprensible. Para una correcta descripción anatómica de la localización se utilizó el atlas anatómico probabilístico de Harvard-Oxford (HO) que se incluye en el paquete de software FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>). Este atlas probabilístico fue computado a partir de 37 MRIs T1-w de sujetos normales, entre 18 y 50 años de edad. Las imágenes fueron corregistradas al estándar MNI-152 y segmentadas en 48 regiones de corteza (Desikan et al., 2006). Cada coordenada dentro del atlas contiene las probabilidades de encontrar cada una de las 48 regiones corticales en ese sector del cerebro. En la figura 5.9 el lector en-

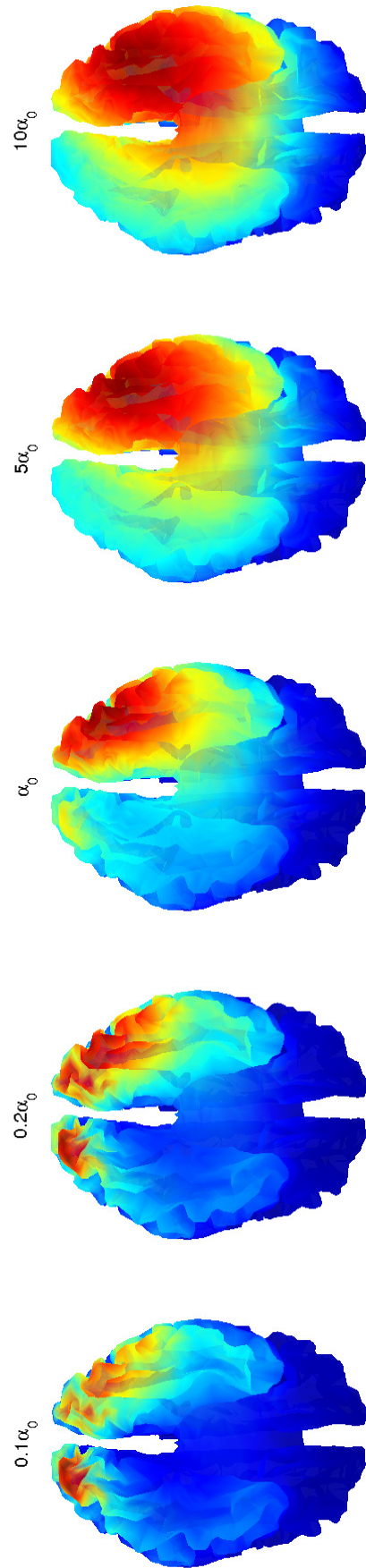


Figura 5.5: Variación de la distribución de las fuentes del componente N170 en sujetos control cuando son estimulados con caras al cambiar el parámetro de regularización. α_0 es el valor elegido para las soluciones. Se han omitido las escalas de colores por cuestiones gráficas. Las mismas no son iguales para los distintos valores del parámetro de regularización.

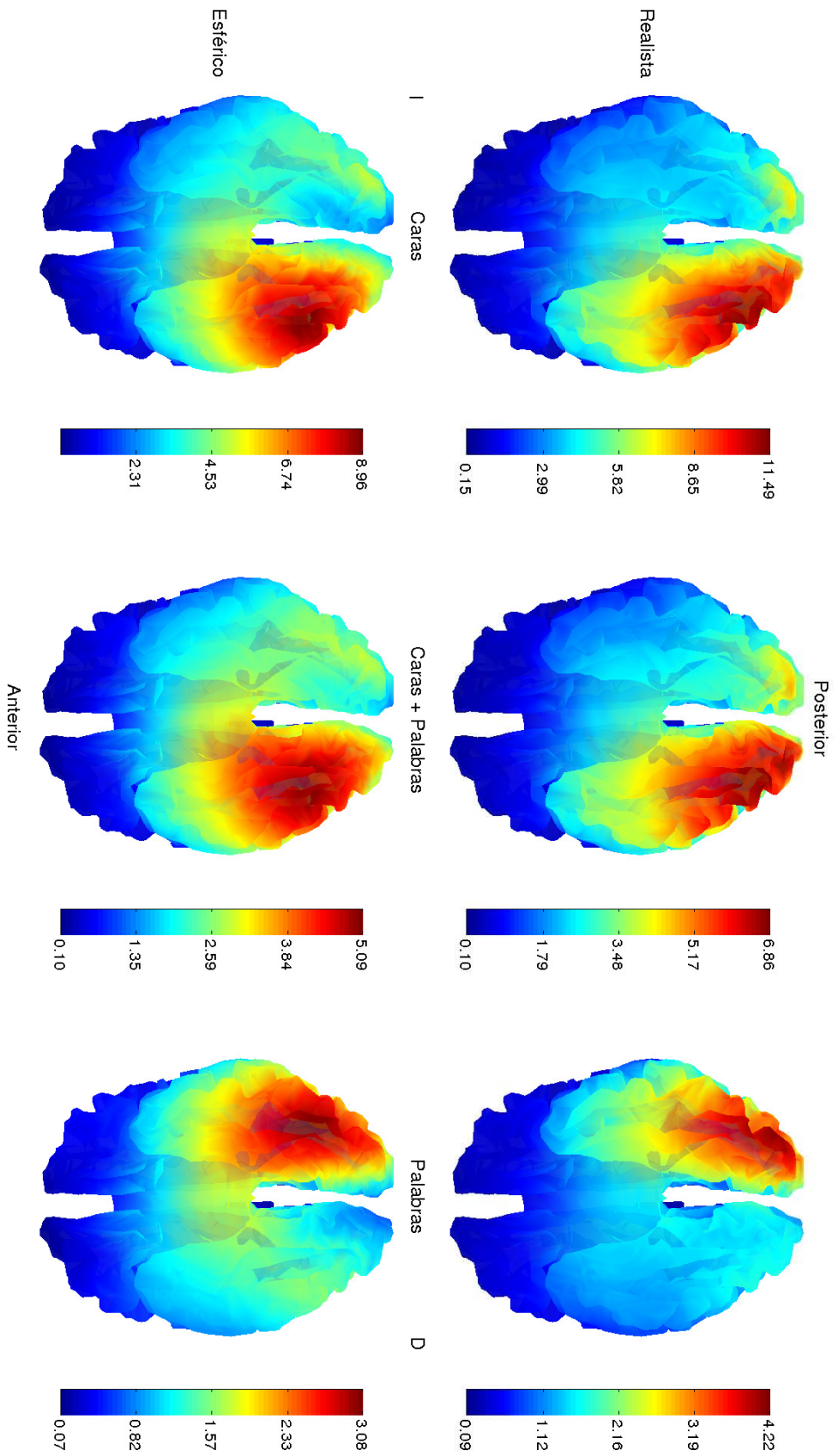


Figura 5.6: Imágenes de fuentes obtenidas con sLORETA en sujetos control. Vista basal de los valores de SCDP en escala de colores para pico del componente N170. La fila superior corresponde a los resultados utilizando el modelo realista y la fila inferior al modelo esférico de cabeza. Las columnas corresponden, de izquierda a derecha, a los estímulos caras, caras y palabras en simultáneo, y palabras.

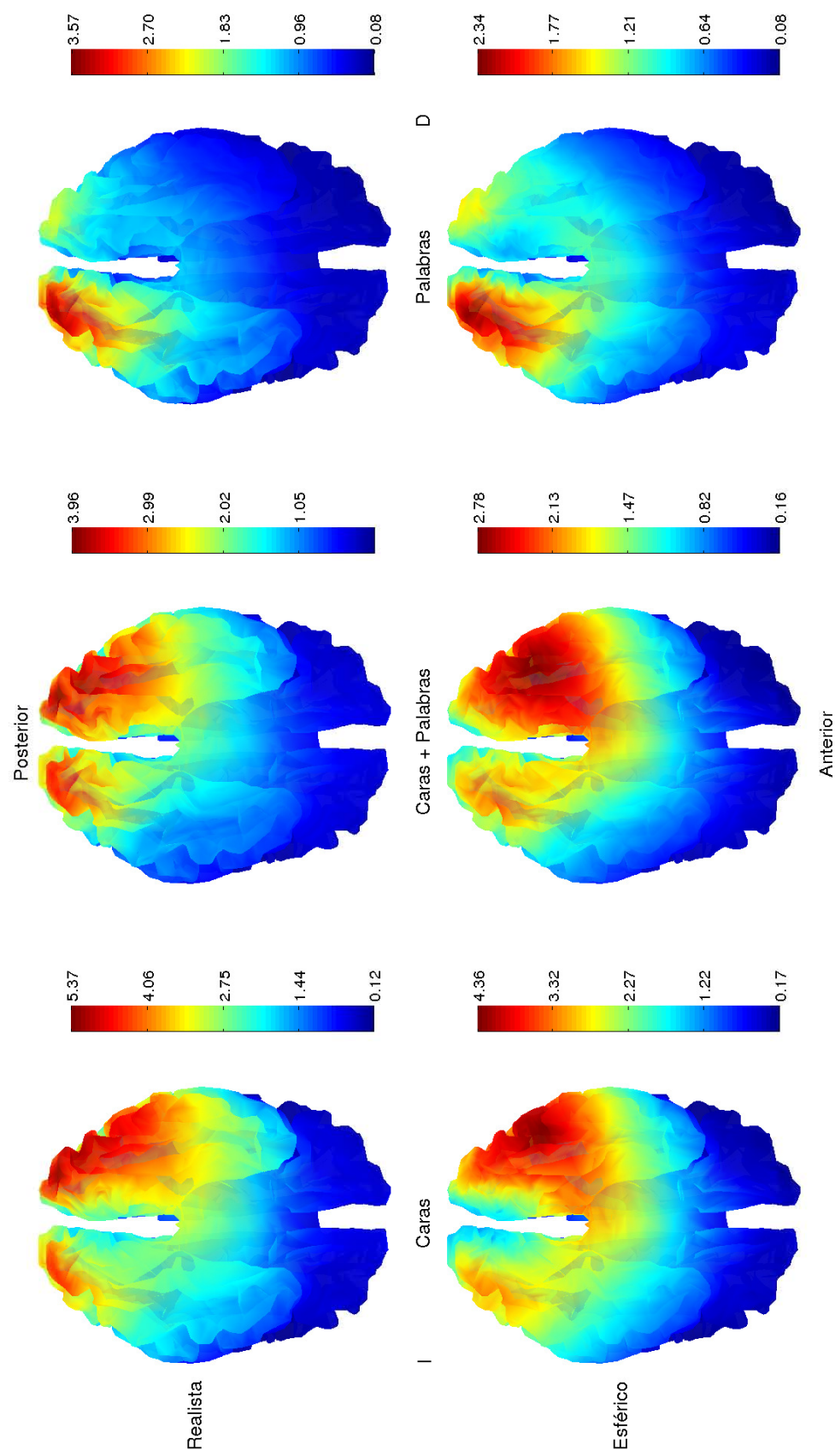


Figura 5.7: Imágenes de fuentes obtenidas con sLORETA en pacientes con ADHD con el parámetro de regularización elegido. Vista basal de los valores de SCDP en escala de colores para pico del componente N170. La fila superior corresponde a los resultados utilizando el modelo realista y la fila inferior al modelo esférico de cabeza. Las columnas corresponden, de izquierda a derecha, a los estímulos caras, caras y palabras en simultáneo, y palabras.

contrará las regiones definidas en el atlas HO que son de interés en el análisis del componente N170.

En la tabla 5.1 se muestran las coordenadas MNI y la descripción anatómica del máximo SCDP para cada uno de los grupos, condiciones de estímulo y modelo de cabeza utilizado. Las áreas de corteza con una probabilidad menor al 5 % no fueron incluidas en el análisis.

Al estimular con caras, y caras y palabras en simultáneo en los sujetos control se encontró el máximo SCDP principalmente en el giro fusiforme occipital (OFG) derecho al usar el modelo de cabeza realista y en la corteza fusiforme témporo-occipital (TOFC) derecha al usar el modelo esférico. Al considerar el resultado obtenido en los pacientes con ADHD con el modelo realista la fuente se halló en el OFG derecho, mientras que con un modelo esférico se encontró en la parte témporo-occipital del giro temporal medio (MTGtop) y en la división inferior de la corteza occipital lateral (LOCid), ambos en el hemisferio derecho.

En el caso de la estimulación con palabras las fuentes se localizaron en el giro OFG izquierdo utilizando el modelo realista en ambos grupos de interés. Con el uso del modelo esférico, en el grupo control la fuente se localizó en el TOFC y en el caso de los pacientes con ADHD se halló en el OFG izquierdo.

En todas las categorías de estimulación los valores de activación SCDP fueron menores para los pacientes con ADHD respecto a los sujetos del grupo control. Esto concuerda con los potenciales medidos en superficie, donde los sujetos control presentan mayor amplitud en el pico del componente N170 (figura 5.3).

Debemos notar que la variación del modelo de cabeza puede influir en la localización de una fuente concentrada. Considerando las características de diseño de ambos modelos, la solución de mayor credibilidad se encuentra asociada al modelo realista, que considera con una fidelidad superior las características geométricas y de conductividad de los tejidos involucrados.

5.10 ANÁLISIS DE LAS FUENTES DISTRIBUIDAS

La localización de los generadores del N170 con modelo dipolar es la técnica más utilizada en la literatura (Shibata et al., 2002; Schweinberger et al., 2002; Watanabe, 2003; Rossion et al., 2003; Mnatsakanian y Tarkka, 2004; Deffke et al., 2007). Como fue desarrollado en el Capítulo 2, el modelo es muy sencillo pero su utilización puede llevar a resultados erróneos cuando no se cumplen las hipótesis necesarias (Kobayashi et al., 2005).

Con el objetivo de evaluar las zonas activas en el modelo de fuente distribuido de sLORETA, se formuló un índice denominado *Índice de activación de región anatómica cortical* (AI). Se uti-

Grupo	Modelo de cabeza	Caras		Caras + Palabras		Palabras	
		Coordenadas MNI (x,y,z)	Hemisferio / Descripción anatómica	Valor medio SCDP	Coordenadas MNI (x,y,z)	Hemisferio / Descripción anatómica	Valor medio SCDP
Control	Realista	40, -66, -15	Der / 45 % OFG 15 % LOCid 5 % TOFC	11,48	26, -75, -15	Der / 74 % OFG 7 % LG	6,86
						Izq / 48 % OFG 9 % LOCid	4,22
ADHD	Realista	36, -50, -6	Der / 13 % TOFC	8,96	33, -56, -9	Der / 31 % TOFC 11 % LG	5,08
						Izq / 36 % TOFC	3,08
ADHD	Realista	25, -85, -17	Der / 49 % OFG 9 % LOCid 5 % OP	5,37	20, -85, -19	Der / 20 % OFG 6 % LOCid	3,96
						Izq / 35 % OFG 8 % LOCid	3,57
ADHD	Esférico	42, -58, 3	Der / 11 % MTGtop 9 % LOCid	4,36	34, -59, -10	Der / 28 % TOFC 10 % OFG	2,78
						Izq / 35 % OFG 8 % LOCid	2,33

Cuadro 5.1: Ubicación anatómica de los máximos valores de activación de sLORETA en el espacio de coordenadas MNI para los diferentes grupos, tipos de estímulo y modelo de cabeza utilizado. La descripción anatómica probabilística corresponde al atlas Harvard-Oxford. Áreas de corteza con una probabilidad inferior al 5 % no fueron consideradas en el análisis. OFG: Giro Fusiforme Occipital, LOCid: Corteza Occipital Lateral (división inferior), TOFC: Corteza Fusiforme Témpero-Occipital, LG: Giro Lingual, OP: Polo Occipital, MTG: Giro Temporal Medio.

lizó como base el atlas probabilístico de segmentación cortical HO (Desikan et al., 2006), pero podría utilizarse cualquier otro que cuente con similares características como por ejemplo el LPBA40 del Laboratory of NeuroImaging, UCLA (<http://www-loni.ucla.edu/Atlases/LPBA40>) (Shattuck et al., 2008). El índice se calculó para cada región cortical definida en el atlas, en este caso 48 regiones de corteza ($R = 48$). Valores más altos de AI implican mayor activación de la región segmentada. Denominaremos \mathbf{P}_r a cada una de las imágenes o matrices (en tres dimensiones) que contiene la información de probabilidad de la región r para cada punto del espacio, donde $r = 1, \dots, R$. De esta forma, $\mathbf{P}_r(x, y, z)$ es la probabilidad de encontrar la región de corteza r en las coordenadas (x, y, z) .

Por su parte, la superficie que describe la interfase cerebro - líquido cefalorraquídeo fue transformada en una imagen volumétrica binaria corregistrada en el espacio MNI-152 utilizando las herramientas de ISO2Mesh (Fang y Boas, 2009) para Matlab. Este volumen vale 1 en los voxels que contienen la superficie y 0 en el resto. Luego, a cada voxel de corteza se le asignó un valor de SCDP por interpolación lineal. Como resultado se obtuvo un volumen \mathbf{L} con los valores de SCDP en las coordenadas que corresponden a corteza. Finalmente, se tiene el índice de activación para cada región r como

$$AI_r = \frac{\sum_{x,y,z} \mathbf{P}_r(x, y, z) \mathbf{L}(x, y, z)}{\sum_{x,y,z} \mathbf{P}_r(x, y, z)}, \quad (5.1)$$

donde las sumas se realizan sobre todos los voxels que representan la corteza. El numerador considera los valores de \mathbf{L} pesados por la probabilidad de estar en la región r . Adicionalmente, el denominador asegura una normalización al considerar el tamaño de la región representado por la superficie cortical.

La restricción realizada sobre las coordenadas en las cuales se realiza la suma es particularmente útil en el denominador. Las imágenes \mathbf{P}_r valen distinto de cero en muchos voxels para los cuales \mathbf{L} es cero. Entonces, dado que se quiere normalizar por los puntos por donde pasa la superficie (las coordenadas donde \mathbf{L} es distinto de cero), la suma se realiza sobre esos puntos únicamente y no sobre todos los puntos del volumen. Esta consideración fue tomada dado que no todas las regiones son representadas de igual manera por la superficie cortical, i.e. la cantidad de voxels en \mathbf{L} que representan una región r_1 pueden no tener la misma proporción que los que representan la región r_2 . Así, al restringir la suma a los voxels donde \mathbf{L} es distinto de cero se obtiene un valor más representativo de la activación de cada región.

El AI se calculó para cada una de las regiones en ambas poblaciones, usando los 2 modelos planteados y para las 3 condicio-

nes de estimulación distintas. Luego, los valores de AI de cada población fueron promediados.

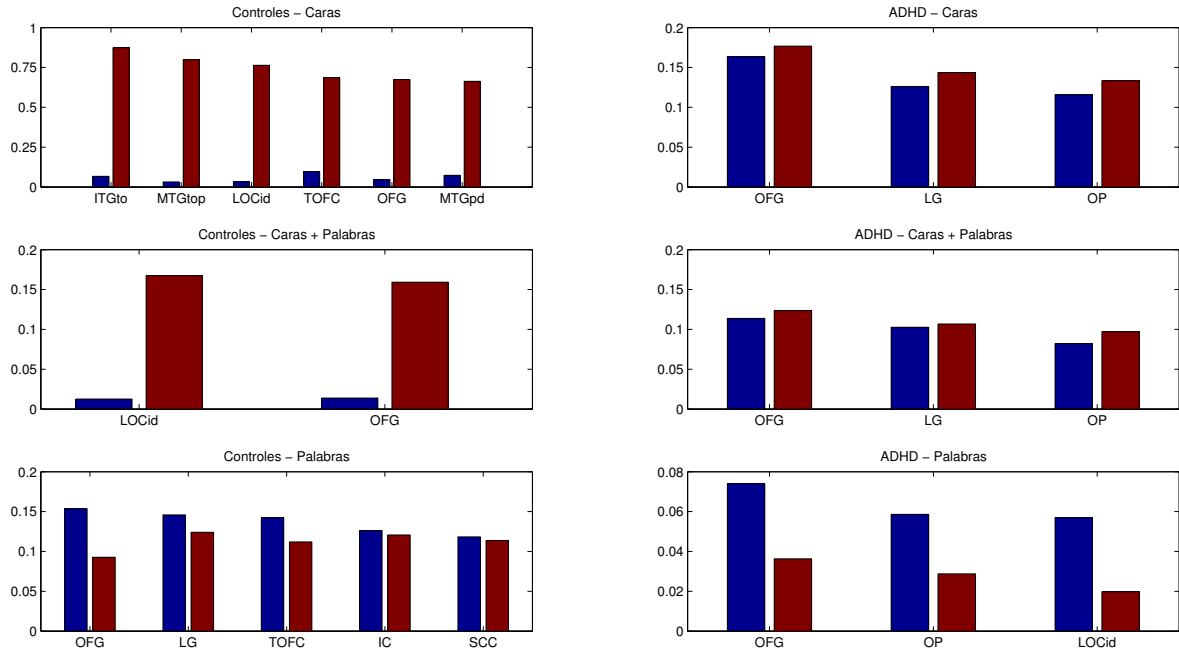
Dada la suavidad de las soluciones de norma mínima, sLORETA también presenta una solución suave. Determinar el límite que define qué zonas se encuentran activas y cuáles no, no es una tarea simple. En este análisis, para denotar las zonas de actividad más significativas, se adoptó como umbral de activación el 75 % del valor máximo del AI, basado en experiencia previa de los participantes del proyecto. Las regiones con valores de AI superiores a este umbral son presentados para cada para tipo de estímulo, población y modelo de cabeza utilizado en la figura 5.8.

Existen distintos criterios para determinar los límites de activación en soluciones distribuidas. Uno de los enfoques más interesantes es el de utilizar tests no paramétricos de permutaciones, ya que no se realizan suposiciones acerca de las distribuciones (Nichols y Holmes, 2001). Tampoco debemos olvidar que las soluciones del tipo operadores lineales presentan una dispersión intrínseca en las soluciones dada por la PSF (Grave de Peralta et al., 2009). sLORETA no escapa de este grupo al ser un estimador de activación basado en la solución de norma mínima. En este sentido, existen enfoques que contemplan la dispersión de las soluciones al realizar los tests en regiones de interés suavizadas espacialmente (Waldorp et al., 2006). Debemos notar que en todos los casos, independientemente del enfoque utilizado, existe un grado de arbitrariedad para la definición de los umbrales de activación, por ejemplo al definir un valor de significancia estadística.

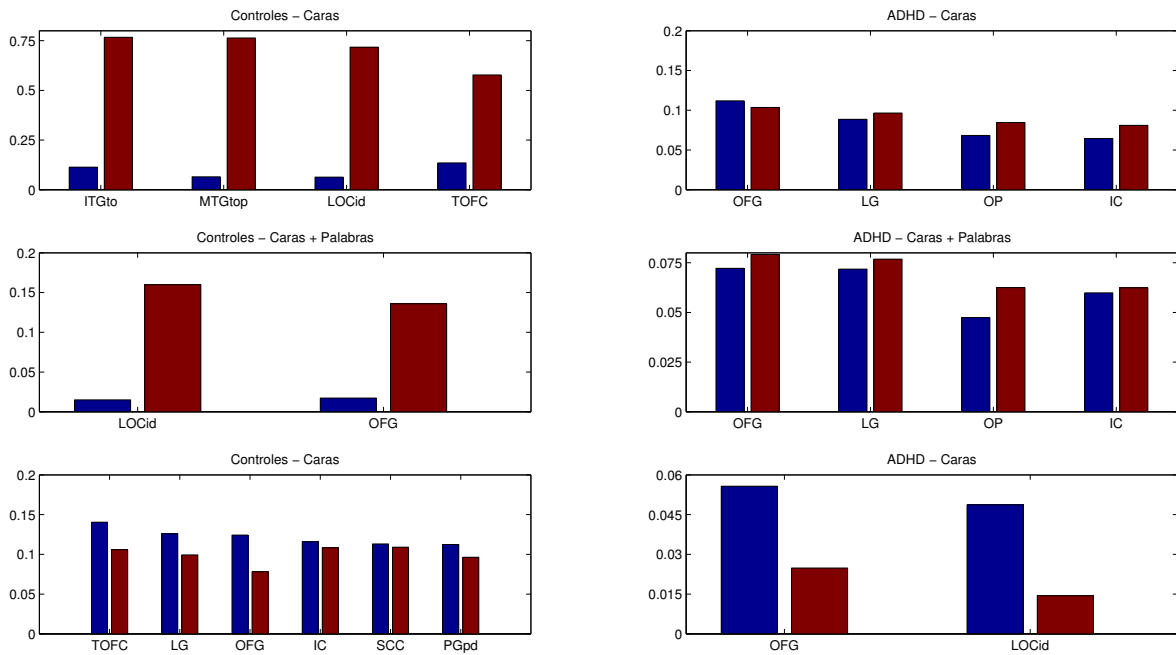
En la estimulación con caras en sujetos control, pueden observarse activaciones a derecha en la parte témporo-occipital del giro temporal inferior (ITGtop), MTGtop, LOCid, TOFC, OFG y la división posterior del giro temporal medio (MTGpd). Estas activaciones son muy superiores a las del hemisferio izquierdo.

En el caso de los pacientes con ADHD, se observa que las activaciones a derecha no son mucho mayores que las activaciones a izquierda, siendo las zonas predominantes el OFG, el giro lingual (LG) y el polo occipital (OP). Nótese que los valores de AI a derecha en sujetos control son ampliamente superiores que los obtenidos en pacientes con ADHD, en concordancia con los potenciales de N170 medidos en los electrodos de interés (ver figura 5.3).

El análisis con AI presenta menos regiones con actividad predominante para la estimulación simultánea de caras y palabras. En este caso, los sujetos control presentan más activación a derecha que a izquierda, principalmente en LOCid y OFG. Los pacientes con ADHD presentan niveles de AI similares a izquierdas y derecha, principalmente en OFG, LG y OP.



(a)



(b)

Figura 5.8: Índice de activación de región anatómica cortical (AI) de las zonas más representativas para los tres diferentes estímulos, caras, palabras, y caras y palabras en simultáneo. En (a) se observan los resultados para el modelo de cabeza realista y en (b) para el modelo esférico. Las columnas izquierdas presentan los resultados para el grupo control y la columna derecha para el grupo de pacientes con ADHD. Las barras en azul representan los AI a izquierda y las barras en rojo a derecha.

En el procesamiento de palabras, el grupo control denotó mayor activación a izquierda en las regiones OFG, LG, TOFC, corteza intracalcarina (IC) y corteza supracalcarina (SCC). Los pacientes con ADHD presentaron menores niveles de AI, con predominio a izquierda en OFG, OP y LOCid.

El análisis de fuentes con el modelo de cabeza esférico presenta resultados similares al análisis con el modelo realista. En la mayoría de los casos las diferencias se presentan como una activación mayor de zonas más cercanas al centro de la cabeza. Sin embargo la zonas activas por encima del umbral establecido no varían sustancialmente. Las diferencias pueden observarse en la figura 5.8.

En las figuras 5.10 a 5.15 de la sección 5.13 se muestran todos los valores de AI para los distintos tipos de estímulo usando los 2 modelos de cabeza.

5.11 DISCUSIÓN

El objetivo del presente capítulo es estudiar el impacto de los modelos de las fuentes en la localización de los generadores corticales del componente N170. El interés de estudiar las fuentes de este componente surge de la heterogeneidad de los resultados encontrados en la literatura. Con este objetivo se analizaron las imágenes de la fuente del componente N170 provocada por los estímulos: caras, palabras y caras en simultáneo, y palabras en un grupo de sujetos control y en pacientes con ADHD. Se utilizaron para la localización de fuentes dos modelos de cabeza, uno realista y otro esférico, y dos modelos de fuente, uno concentrado y uno distribuido.

En un primer análisis se consideró el modelo de fuente concentrada, suponiendo que la fuente real es de tipo focal. Así los resultados obtenidos se encontraron principalmente en el OFG para los tres estímulos al utilizar el modelo de cabeza realista. En cambio, con el modelo esférico, las fuentes se encontraron en regiones más centrales de la cabeza como el TOFG para la mayoría de los casos (ver tabla 5.1). De estos resultados se infiere que el modelo de cabeza elegido influye en la localización de la fuente concentrada.

Considerando que existe evidencia de que el componente N170 es un proceso distribuido e interactivo (Ishai et al., 2005; Vuilleumier y Pourtois, 2007; Corrigan et al., 2009), el modelo dipolar puede ser fisiológicamente inadecuado. Para dar cuenta de este problema, se consideró un modelo de fuentes distribuido y se propuso un método para analizar las regiones corticales implicadas en la generación de los ERP. Esto se hizo considerando el atlas probabilístico de regiones corticales HO y el método de localización de fuentes sLORETA. Entonces, el AI permitió dilu-

cidar las regiones corticales implicadas en la generación de los potenciales eléctricos del componente N170.

La comparación de los AI obtenidos para los modelos de cabeza realista y esférico (figura 5.8) nos muestra que no hay grandes diferencias entre las zonas activas con ambos modelos. Se puede observar que los valores de AI son levemente menores para el modelo esférico y que existe una marcada disminución en la lateralización para el análisis del N170 en sujetos normales al presentarse como estímulo caras.

Así, el análisis de las soluciones distribuidas utilizando el AI se presenta de forma más robusta a los modelos de cabeza y permite soluciones más fiables que el estudio de fuentes concentradas o dipolares. Por ende, su uso es recomendado, en particular cuando se cuenta con un modelo de cabeza esférico.

Hemos notado también que cuando se considera un modelo de fuente dipolar, la influencia del modelo de la cabeza es mayor, más aún para los pacientes con ADHD, ya que su componente N170 tiene menos amplitud y menos definida la lateralidad (Ibáñez et al., 2011b). Por lo tanto, si se considera un modelo de fuente dipolar, se recomienda la utilización de un modelo realista de la cabeza.

El procesamiento de caras en sujetos normales analizado con sLORETA presentó actividad principalmente en ITGtop, MTGtop, LOCid, TOFC, OFG y MTGpd, estando su punto máximo, i.e. la fuente concentrada, en el OFG. En todos los casos se encuentra en el hemisferio derecho.

Como se planteó inicialmente, el análisis de fuentes realizado por otros autores es poco homogéneo. En algunos trabajos se plantean modelos de fuente de 2 dipolos simétricos respecto a la línea media. Así, Schweinberger et al. (2002), registrando con EEG de 32 canales y utilizando un modelo de cabeza elíptico de 4 capas, localizaron las fuentes en el LOC. Por su parte, Rossion et al. (2003), utilizando un registro de 63 canales de EEG y un modelo de cabeza realista, hallaron las fuentes del componente N170 en el OFG. De forma similar, Deffke et al. (2007) realizaron un estudio de M/EEG con 93 y 27 canales respectivamente utilizando modelos de capas elipsoidales. Los autores localizaron las fuentes de N170 y M170 (el campo homólogo en MEG) en el OFG.

Por otro lado, en el trabajo de Shibata et al. (2002), utilizando un modelo de cabeza realista y 2 dipolos libres, i.e. sin restricciones en su localización, se encontraron las fuentes en los instantes previos y durante el pico de N170 en la corteza ténporo-occipital, mientras que la actividad más tardía se localizó en el OFG y en el LG. A su vez, Watanabe (2003) localizó las fuentes del componente M170 utilizando un modelo de cabeza esférico

y fuentes dipolares en la corteza temporal inferior y lateral, este último cerca del STS.

El trabajo presentado por [Mnatsakanian y Tarkka \(2004\)](#), basado en el registro de EEG de 128 canales en 19 sujetos, difiere de los anteriores. Los autores plantean un modelo con 6-8 dipolos para representar la actividad eléctrica del estímulo visual. Finalmente, los dipolos más representativos durante el pico de N170 se localizaron en el ITG y en el LG.

Entre los trabajos que contemplan modelos de fuentes distribuidas, [Itier y Taylor \(2004\)](#) utilizaron el algoritmo Local Auto Regressive Average (LAURA) ([Grave de Peralta Menendez et al., 2001](#)) y un modelo de cabeza realista para hallar las fuentes de N170 en 16 sujetos normales. Las zonas que presentaron mayor activación son el MTGpd y STGpd o llamados también STS. También presentaron activación el giro occipital inferior y medio, el cuneus y el LG.

Por otro lado, en [Herrmann et al. \(2005\)](#) se reportaron los datos de localización de los componentes P100 y N170, en 72 sujetos normales, con EEG de 21 canales y utilizado el algoritmo low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) ([Pascual-Marqui et al., 1994](#)). Los autores describen las fuentes del N170 en las zonas parieto-temporales, abarcando el FG, ITG, MTG, STG y los giros parietal inferior y superior.

En [Corrigan et al. \(2009\)](#) los autores analizan la superposición de zonas activas al localizar las fuentes del componente N170 con LORETA y con fMRI. Los autores encontraron actividad superpuesta con ambos métodos en el FG (izquierdo y derecho), los giros temporal superior (derecho), medio (derecho) e inferior (izquierdo y derecho) y precuneus (izquierdo y derecho) entre otros.

En trabajos recientes, [Vuilleumier y Pourtois \(2007\)](#); [Ishai \(2008\)](#) sostienen la existencia de evidencia suficiente para considerar el procesamiento de caras distribuido en una red cortical. En trabajos previos basados en técnicas de fMRI ([Haxby et al., 2001](#); [Ishai et al., 2005](#); [Fairhall y Ishai, 2007](#)), se describen una red de regiones conectadas que responden a caras, incluyendo el giro occipital inferior, FG, STS, el hipocampo, la amígdala, el giro frontal inferior y la corteza orbitofrontal.

Las diferencias en la descripción de las regiones involucradas en el procesamiento de caras puede deberse a numerosos factores, entre los que se encuentran, el modelo de fuente, el modelo de cabeza, la cantidad de electrodos utilizados, la variabilidad propia de los sujetos y diferencias en el diseño de los experimentos. Debemos notar que en éste análisis se ha utilizado un modelo de cabeza de características constructivas superiores a los utilizados en los trabajos de la literatura, una gran cantidad de canales de adquisición y se han comparado las soluciones de

modelos concentrados y distribuidos. Así, este análisis permite reportar la ubicación de las fuentes generadoras del N170 con gran credibilidad.

En concordancia con la hipótesis de procesamiento distribuido (Ishai, 2008), las zonas que mayor activación en el análisis de AI podrían representar las regiones corticales que realizan el complejo procesamiento de las caras. En particular, el procesamiento eficientemente de las emociones en las expresiones faciales nos permite inferir sobre las emociones y los estados internos de nuestro congéneres (Vuilleumier y Pourtois, 2007). El estudio de la dinámica espacio-temporal de las fuentes involucradas en este procesamiento es de suma importancia en los casos normales como en diversas enfermedades neurológicas, como por ejemplo en demencia frontotemporal, depresión, trastorno bipolar. Comprender la organización funcional de la red involucrada en el procesamiento de caras permite plantear modelos más precisos de procesos cognitivos atípicos. Así, el N170, un componente específico del procesamiento de caras, se relaciona directamente con procesos cognitivos más complejos. La correcta descripción de sus fuentes contribuye al desarrollo de modelos neurocognitivos más detallados de este procesamiento. También es factible el planteo de marcadores basados en la información obtenida del estudio de las fuentes del N170.

Por otro lado, en nuestro trabajo encontramos que las fuentes en el procesamiento de caras en pacientes con ADHD se encuentran claramente afectadas respecto al procesamiento en sujetos control. Las regiones con alto AI en el hemisferio derecho se vieron claramente disminuidas, en valores muy cercanos a los del hemisferio izquierdo. Esto denota que el procesamiento de caras en estos pacientes se encuentra afectado, o no se rige con el mismo comportamiento que en los sujetos control.

Por otro lado, nuestros resultados muestran que las fuentes del componente N170 en sujetos control, debido al uso de palabras como estímulo se encuentran principalmente en OFG, LG, TOFC, IC y SCC con una mayor activación a izquierda. En el caso de los pacientes con ADHD las fuentes activas presentaron una disminución importante en el AI a derecha, incrementando la diferencia entre los hemisferios. Nuestros resultados indican que el procesamiento de estos pacientes en el hemisferio derecho se encuentra disminuido respecto al grupo control.

Debemos notar que el análisis desarrollado en capítulo podría ser mejorado a futuro tomando algunas consideraciones. La superficie cortical utilizada como espacio solución presenta una intersección con las distintas imágenes de probabilidad de las regiones definidas en el atlas HO. La proporción de voxels en la intersección con cada región con respecto a la cantidad de voxels totales de la región puede no ser pareja. A pesar de que este efec-

to ha sido contrarrestado al restringir la suma de normalización en el AI otras estrategias podrían ser abordadas. Por ejemplo, se podría definir un espacio solución intentando mantener de forma pareja la intersección de las regiones y la superficie.

Otro punto a considerar es la selección del parámetro de regularización en la solución de sLORETA. La utilización de técnicas más robustas sería de utilidad.

También debemos notar que la elección de un umbral arbitrario para la determinación de las zonas de actividad puede ser mejorado utilizando test estadísticos, aunque un grado de arbitrariedad siempre estará presente. El uso de test no paramétricos parece ser uno de los abordajes más interesantes a este problema.

5.12 CONCLUSIONES

Del análisis desarrollado en este capítulo se desprenden distintas conclusiones. En primer lugar del análisis con fuentes concentradas se destaca la dependencia de la solución con respecto al modelo de cabeza elegido, siendo recomendable en estos casos el uso de un modelo de cabeza realista. Debe notarse que el modelo de cabeza realista que hemos utilizado en este trabajo es de características superiores a los utilizados por otros autores en el análisis del potencial N170. También se recomienda en estos casos la descripción de las coordenadas con denominaciones anatómicas estadísticas, como por ejemplo con el atlas HO. Así, se tiene un mejor conocimiento acerca de las incertezas de los resultados obtenidos.

Por otro lado, en el análisis de las fuentes con el modelo distribuido se encontró que aplicando el índice de activación AI se obtiene una correcta descripción de las fuentes, con mayor robustez a cambios en el modelo de cabeza. Este original índice presenta una forma más sencilla para el análisis de los resultados obtenidos. Igualmente, se considera que además de reportar el AI para cada una de las regiones, es importante notar la región donde se encuentra el máximo de actividad. Este tipo de descripciones de las fuentes es especialmente interesante cuando la hipótesis es la de una red distribuida de procesamiento. A su vez, el conocimiento a priori que se tenga de las zonas de activación por otros métodos, como por ejemplo de estudios de fMRI, debe ser tenido en cuenta a la hora de determinar cuál es el mejor modelo de cabeza para el problema a resolver.

En nuestro caso, el análisis del componente N170 presenta evidencias previas de otras modalidades para considerar la fuente de tipo distribuida como la más plausible fisiológicamente. Así, las fuentes principales para sujetos control estimulados con caras

se ubican en el ITGtop, MTGtop, LOCid, TOFC, OFG y MTGpd con una gran predominancia del hemisferio derecho.

El estudio de los pacientes con ADHD ha demostrado que el hemisferio derecho presenta una disminución en la activación muy marcada en el procesamiento de caras y un poco más leve para el procesamiento de palabras.

5.13 APÉNDICE

A continuación, en la figura 5.9 se observan algunas regiones corticales que son de interés en el análisis del potencial N170. Estas regiones están determinadas por el atlas HO (Desikan et al., 2006) y se presentan superpuestas sobre el atlas MNI152 provisto por el ICBM (Mazziotta et al., 2001).

Luego, las figuras 5.10, 5.11, 5.12, 5.13, 5.14 y 5.15 presentan los resultados completos del cálculo de AI para todas las categorías, grupos estudiados y modelos de cabeza.

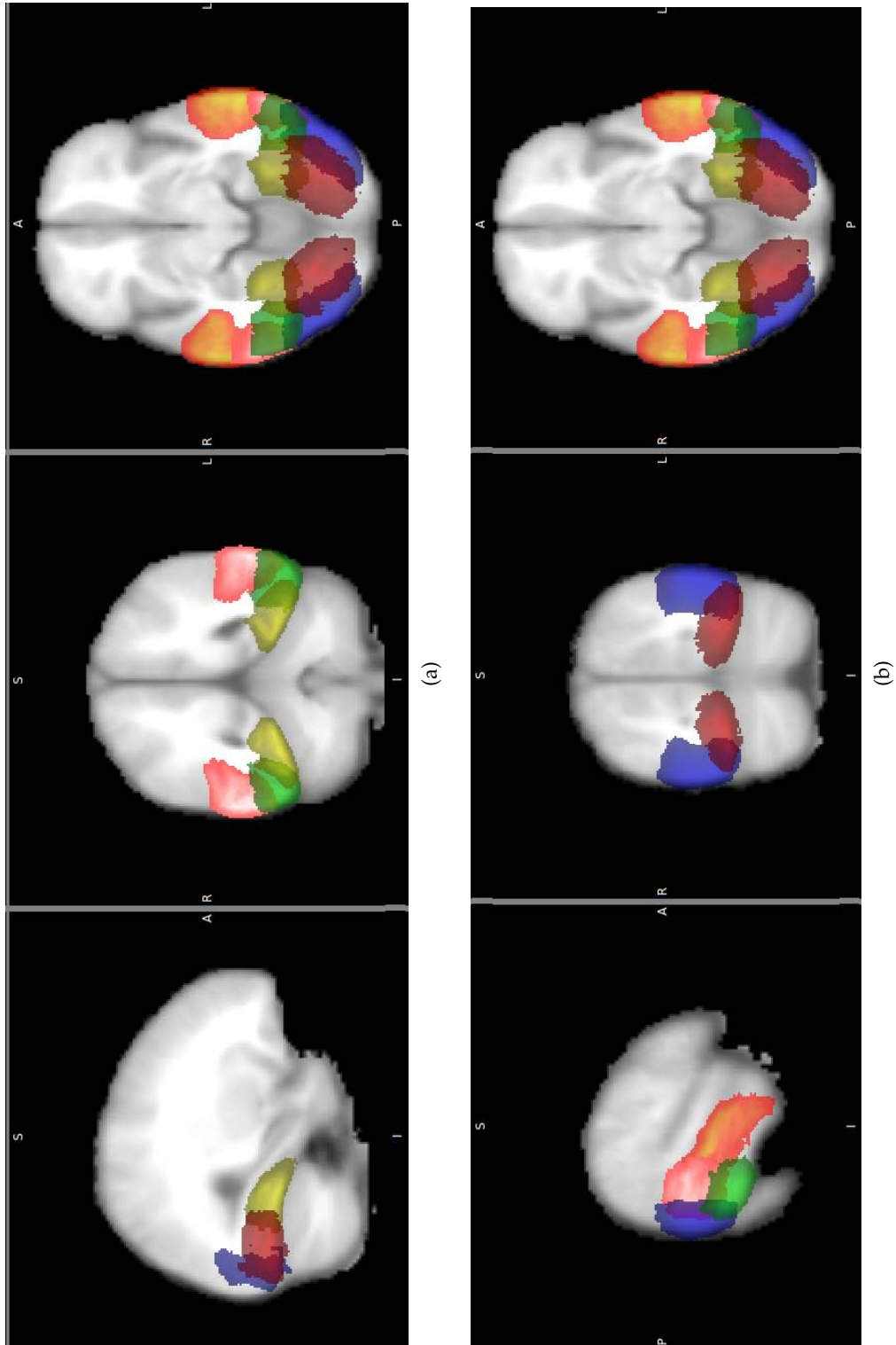


Figure 5.9: Imágenes de resonancia magnética de cerebro del atlas MNI152 provista por el *International Consortium of Brain Mapping* (ICBM) (Mazziotta et al., 2001). Se observan superpuestas algunas regiones corticales determinadas en el atlas anatómico probabilístico de Harvard-Oxford (HO) (Desikan et al., 2006) que son de interés en el análisis del potencial N170. En (a) se observan los planos $x=29$, $y=-50$, $z=-10$ y en (b) los planos $x=56$, $y=-73$, $z=-10$ (en coordenadas MNI). En rojo OFC, amarillo TOFC, verde ITGtop, azul LOCid, MTGtop, MTGpd.

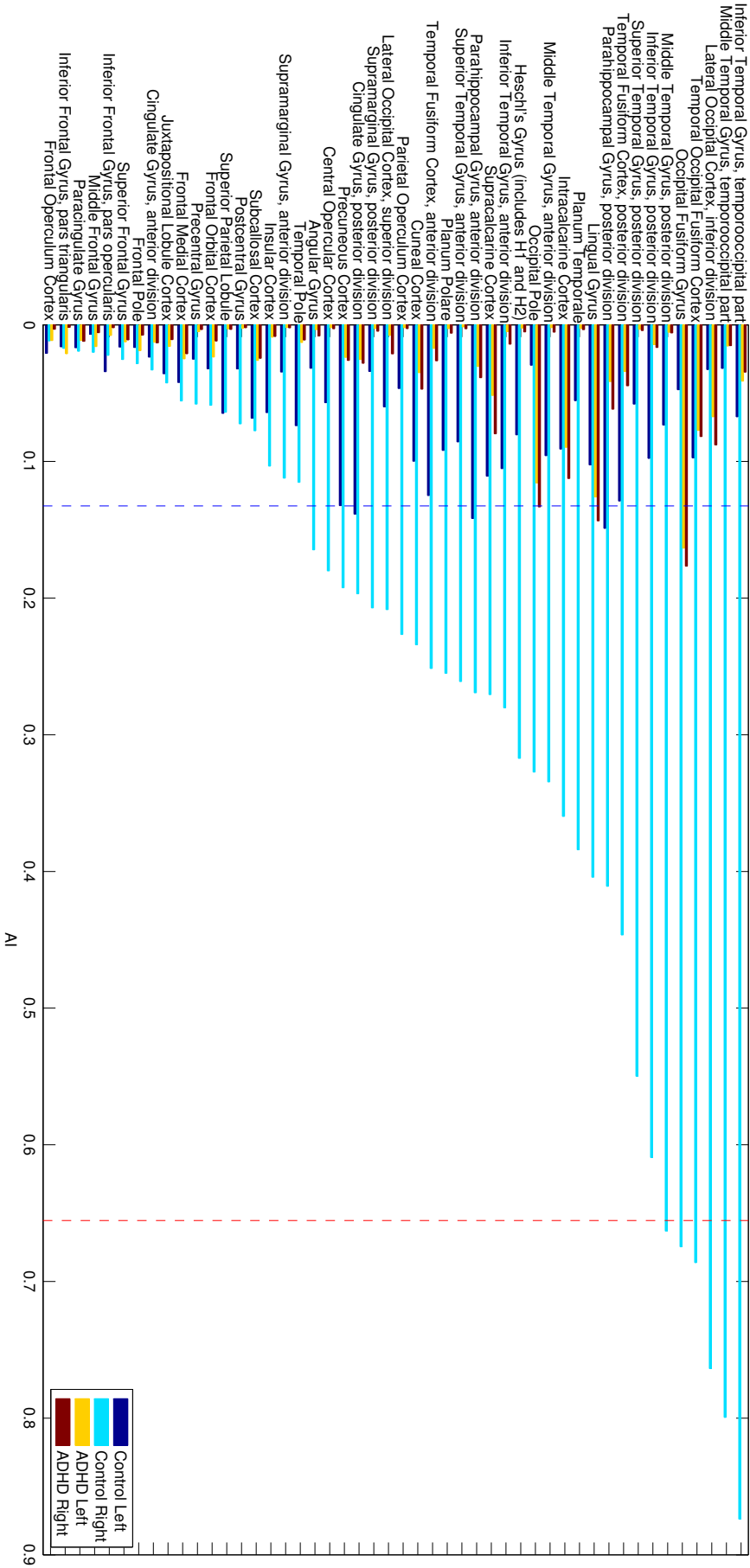


Figure 5.10: Índice de activación AI en sujetos normales y pacientes con ADHD al ser estimulados con caras. Resultados obtenidos utilizando el modelo realista de cabeza.

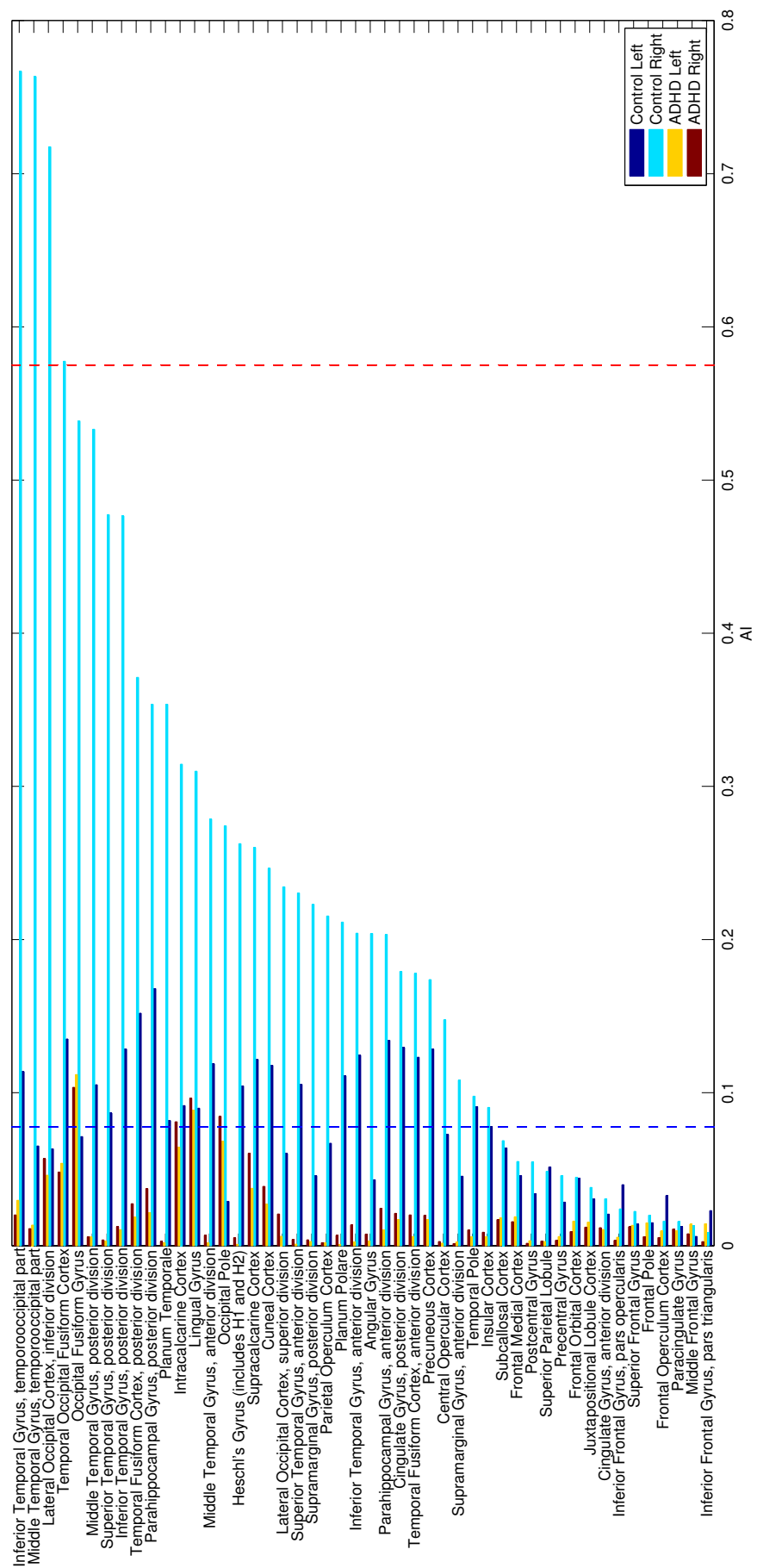


Figura 5.11: Índice de activación AI en sujetos normales y pacientes con ADHD al ser estimulados son caras. Resultados obtenidos utilizando el modelo esférico de cabeza.

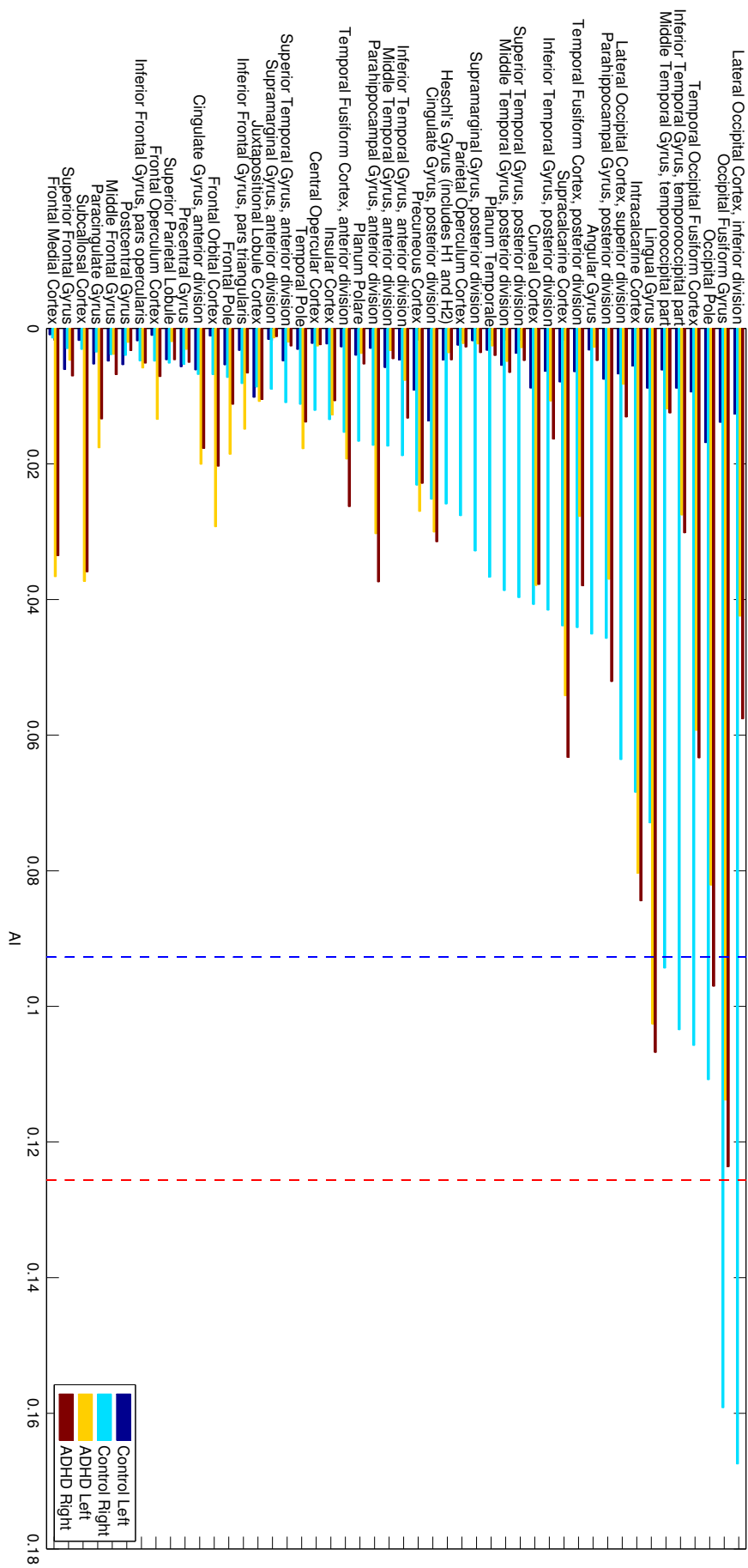


Figura 5.12: Índice de activación AI en sujetos normales y pacientes con ADHD al ser estimulados son caras y palabras en simultáneo. Resultados obtenidos utilizando el modelo realista de cabeza.

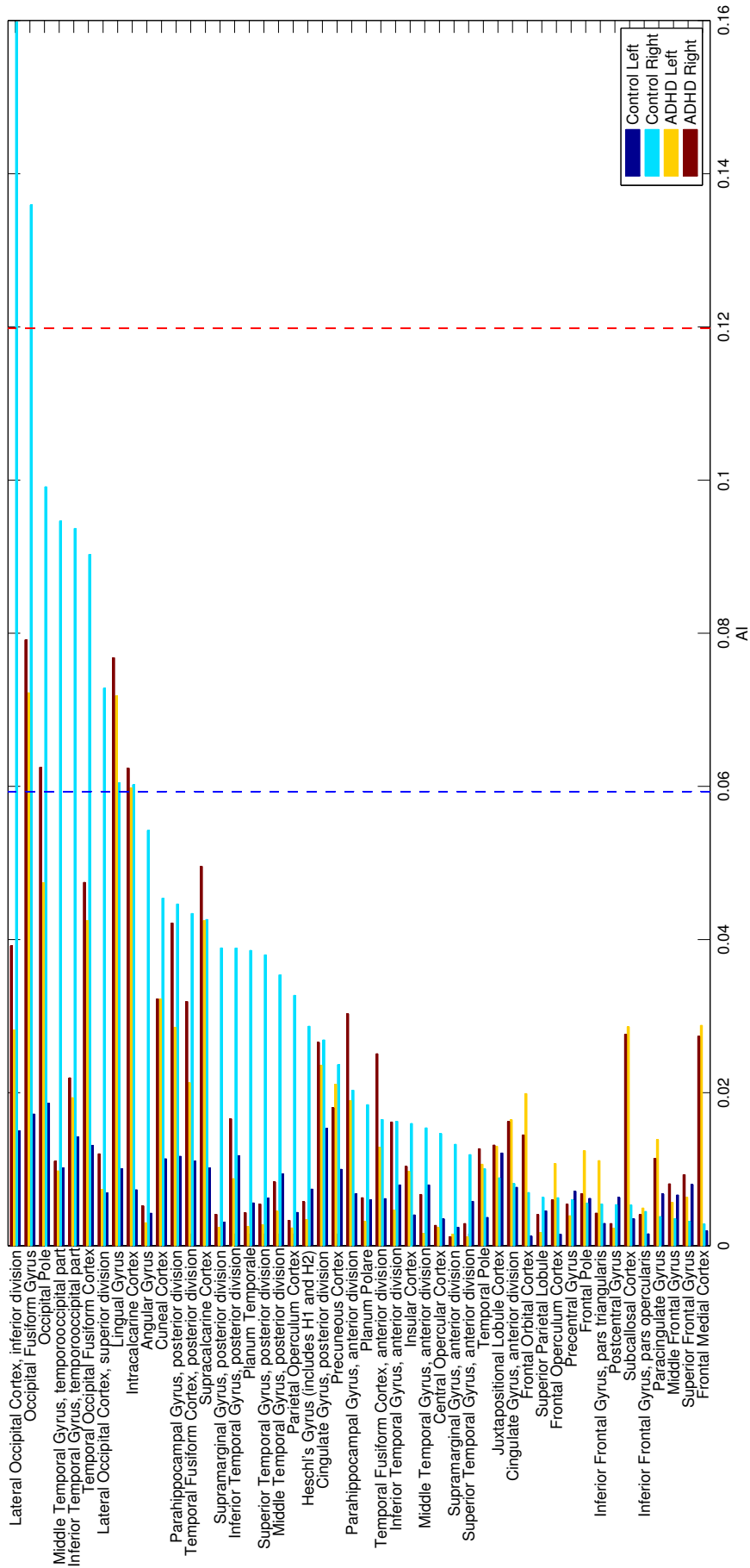


Figura 5.13: Índice de activación AI en sujetos normales y pacientes con ADHD al ser estimulados son caras y palabras en simultáneo. Resultados obtenidos utilizando el modelo esférico de cabeza.

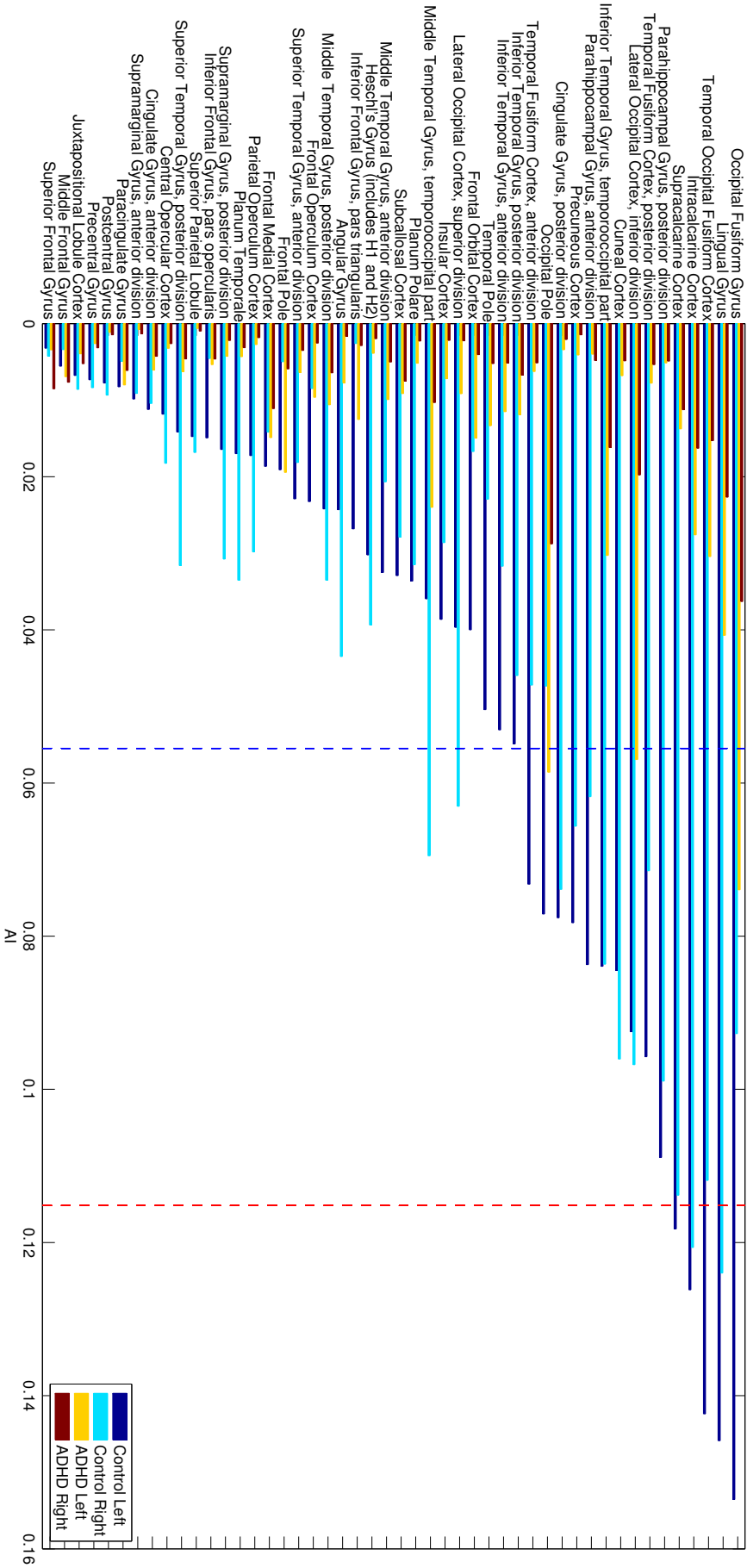


Figura 5.14: Índice de activación AI en sujetos normales y pacientes con ADHD al ser estimulados con palabras. Resultados obtenidos utilizando el modelo realista de cabeza.

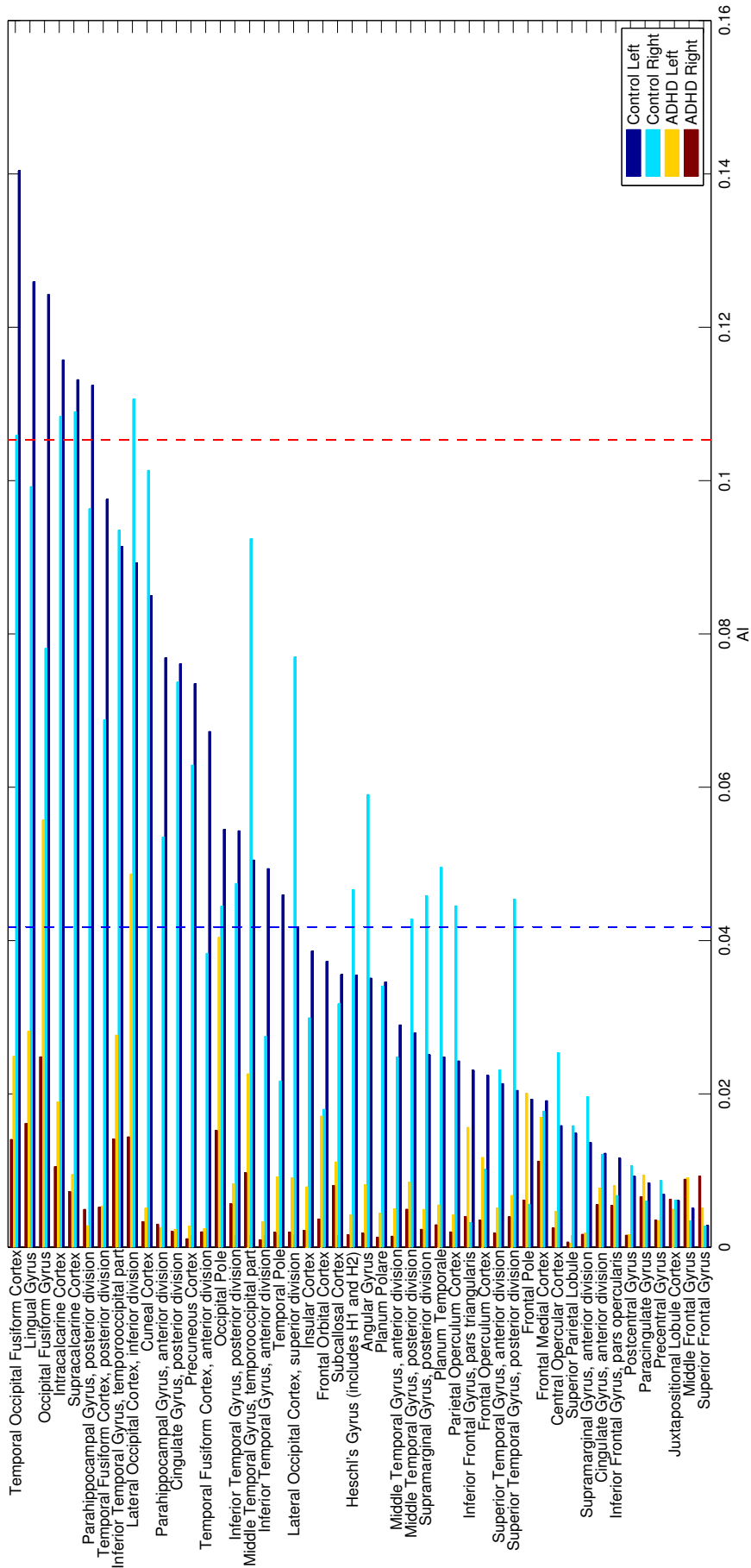


Figura 5.15: Índice de activación AI en sujetos normales y pacientes con ADHD al ser estimulados son palabras. Resultados obtenidos utilizando el modelo esférico de cabeza.

MODELOS DE FUENTES FISIOLÓGICAMENTE PLAUSIBLES

6.1 INTRODUCCIÓN

En este capítulo se desarrolla el uso de modelos fisiológicamente plausibles de fuentes corticales, inspirado en el trabajo de [Wendling et al. \(2000\)](#); [Cosandier-Rimélé et al. \(2007\)](#). Se tiene en cuenta, a diferencia de otros autores, la necesidad de plantear modelos más realistas de las fuentes y de la conectividad entre las mismas. Luego, haciendo uso de estos modelos de poblaciones se simulan señales de electrocorticografía (ECoG) utilizando un modelo realista de cabeza. Finalmente se resuelve el problema inverso y se estudia la reconstrucción espacial y temporal de estas fuentes.

En las últimas décadas las técnicas de localización de fuentes han avanzado de forma importante y han sido muy aplicadas en epilepsia y en potenciales relacionados a eventos (ERP). Los dipolos equivalentes de corriente y las fuentes distribuidas han sido los modelos de fuentes utilizados generalmente ([Michel et al., 2004b](#); [Plummer et al., 2008](#)). Sin embargo, pocos algoritmos han utilizado modelos que contemplen la dinámica espacio-temporal de las fuentes de forma fisiológicamente plausible. Las fuentes parsimoniosas (de pocos parámetros) son atractivas por su fácil estimación -por ejemplo: los dipolos-, aún dentro del complejo problema general. Con el avance de las técnicas de resolución de sistemas lineales, hay más motivación para considerar modelos de fuentes más elaborados que reflejen situaciones más realistas que una colección de dipolos independientes entre sí. Estos modelos son matemáticamente plausibles, pero no incorporan posibles relaciones fisiológicas entre las neuronas involucradas.

La corteza cerebral es una fina capa de tejido de 3 a 4 mm de espesor formada por 10^{10} neuronas aproximadamente, las cuales están conectadas entre sí, con una cantidad de sinapsis del orden de 10^{14} . A su vez, la neocorteza está estructurada horizontalmente en 6 capas y verticalmente en grupos de células las que se conectan entre las distintas capas. La unidad básica en la organización cortical es la *minicolumna*, compuesta por 80 -100 neuronas conectadas entre sí verticalmente. Las *columnas* corticales están compuestas por 80-100 minicolumnas conectadas entre sí por conexiones laterales o intracorticales, con un diámetro que varía entre 300 y 600 μm y donde las neuronas que la componen

poseen características fisiológicas comunes. Estas columnas son unidades de procesamiento complejo de la información aferente y poseen conexiones a otras regiones corticales y subcorticales (Mountcastle, 1997). En una escala superior se encuentran las *macrocolumnas*, compuestas del orden de 1000 minicolumnas y con un diámetro aproximado de 1 a 3 mm (Bressler y Tognoli, 2006).

Como es de imaginar, considerar la complejidad cerebral al nivel de neuronas, minicolumnas o columnas hace que los capacidad de cálculo actual se vea colapsada por la cantidad de elementos a considerar. Sin embargo, es un buen compromiso el de considerar poblaciones neuronales con cierto grado de relación entre ellas en la escala de macrocolumnas. Tanto para el estudio de fuentes epileptógenas, como para el estudio de ERP.

Es por ello que en el presente capítulo se plantea la necesidad de utilizar modelos de poblaciones neuronales fisiológicamente plausibles (Jansen y Rit, 1995) como fuentes de actividad cerebral. En este caso las poblaciones neuronales han sido modeladas de forma compacta o de parámetros concentrados y permiten contemplar la interconexión entre diferentes grupos de neuronas considerando diferentes grados de acoplamiento entre ellas, lo cual conlleva a un tratamiento realista de la situación (Wendling et al., 2000). Estos modelos contemplan en cada población tres subpoblaciones. Una de neuronas piramidales, los principales generadores de la actividad eléctrica medida, y dos poblaciones de interneuronas, las excitatorias y las inhibitorias. A su vez, cada población neuronal es asociada con un dipolo de corriente ubicado en los vértices de una malla que describe la superficie cortical. La magnitud de los dipolos está asociada a la actividad de la subpoblación de neuronas piramidales en ese vértice. Así, el modelo cobra un gran realismo. Luego, el modelo de poblaciones puede ser asociado a regiones de corteza epileptógenas y no epileptógenas. Puede observarse que estas últimas se comportan como un modelo la actividad de fondo con características fisiológicas.

Se sabe que un modelo del ruido de fondo es el de dipolos independientes distribuidos sobre la una superficie interna de la cabeza (por ejemplo la interfase entre la sustancia gris y la sustancia blanca) que genera ruido blanco con correlación espacial en las mediciones. En este modelo la correlación decae exponencialmente con la distancia entre los electrodos (de Munck et al., 1992). Un modelo más realista, que contemple la dinámica espacio-temporal consideraría cada una de las neuronas o poblaciones de neuronas involucradas y la interacción o conectividad entre estas. Lamentablemente ese nivel de detalle resulta aun imposible de realizar debido a la gran cantidad de cálculos computacionales necesarios. Es así como se planteó más arriba

el uso de poblaciones neuronales independientes entre sí como fuentes de actividad cerebral de fondo. Esta propuesta es un punto intermedio en la sofisticación del modelo de ruido y presenta un adelanto respecto al modelo de dipolos independientes con actividad aleatoria.

Ya otros autores han demostrado que el considerar la conectividad entre poblaciones cercanas o locales y también con otras regiones cerebrales es fundamental para la obtención de buenas representaciones de registros de EEG (Sotero et al., 2007). En la línea de usar poblaciones neuronales para la descripción de focos epileptógenos, podemos destacar los trabajos de Cosandier-Rimélé et al. (2007, 2008). Los autores simulaban la actividad de focos epileptógenos con modelos fisiológicamente plausibles en forma de parches. Sin embargo, a diferencia con el presente capítulo, no realizaron consideraciones sobre la conectividad de entre las poblaciones. Como ya se dijo anteriormente, en epilepsia resulta de sumo interés la realización de estudios prequirúrgicos que permitan determinar el área del cerebro comprometida y las implicancias funcionales de su resección. La utilización de ECoG permite identificar, con una exactitud muy difícil de lograr utilizando EEG, la zona epileptógena (ZE). Ésta última es la zona de corteza responsable de generación de las crisis epilépticas y su correcta resección implica la supresión de las crisis. La elección de la zona de colocación de los electrodos intracraneales se basa generalmente en la hipótesis de la localización de la ZE, elaborada en base a la actividad eléctrica medida en EEG de superficie, la expresión clínica de las crisis epilépticas y en las lesiones vistas en imágenes de resonancia magnética (MRI), todas técnicas con errores asociados. Una vez colocada la grilla, los epileptólogos y neurocirujanos estiman la ZE como el área bajo los electrodos con registro eléctrico patológico, en el inicio de la crisis y durante la propagación de la misma, lo cual puede no ser necesariamente cierto (Widdess-Walsh et al., 2007). De esta forma, la resolución espacial en la estimación es del orden de la distancia entre electrodos (10 mm generalmente) e incluso no contempla fuentes más profundas como las situadas en los surcos cerebrales. Por último, la incorrecta identificación y resección de la ZE implica el fracaso de la cirugía (Talairach y Bancaud, 1966; Rosenow y Lüders, 2001). A pesar de ser un procedimiento invasivo, la ubicación de fuentes cerebrales basada en ECoG permite mejorar la resolución espacial en la determinación de la ZE y por ende cobra gran interés.

En el reciente trabajo de Dümpelmann et al. (2011) se estudia el desempeño de diferentes técnicas de localización de fuentes cerebrales con registros de ECoG, concluyendo que el método sLORETA (Pascual-Marqui, 2002) permite localizar correctamente fuentes tipo parches. Sin embargo, en dicho trabajo se consi-

dera que la fuente de actividad cerebral bajo estudio está constituida por un conjunto de fuentes dipolares sin correspondencia fisiológica; los parches o áreas donde se sitúan esos dipolos incrementan su tamaño linealmente con el tiempo. Por otro lado [Cho et al. \(2011\)](#) estudian distintos métodos para localizar fuentes tipo parche con actividad decreciente desde el centro hasta los bordes y concluyen que sLORETA resuelve deficientemente la localización de parches de más de 20 mm de radio, mientras que el algoritmo de estimación de norma mínima (MNE) ([Pascual-Marqui, 1999a](#); [Grech et al., 2008](#)) conduce a mejores resultados. Sin embargo, éste tipo de análisis presenta serias limitaciones, principalmente dado que el sincronismo entre las fuentes que conforman el parche podría afectar la solución. No obstante, no se han estudiado hasta ahora cómo influyen distintos modelos de conectividad entre las poblaciones en la reconstrucción de los potenciales medidos sobre la corteza cerebral, i.e. ECoG. A su vez, tampoco se ha estudiado la influencia de estos modelos en la localización de fuentes, ya que involucran en forma integrada información espacial y temporal. Por este motivo en este capítulo se estudia el desempeño espacio-temporal del algoritmo sLORETA en la estimación de las fuentes. Las señales de ECoG son simuladas con poblaciones neuronales fisiológicamente plausibles y se plantean dos modelos de conectividad distintos.

Este capítulo presenta los primeros avances en la dirección de poder determinar la organización funcional de la red epileptógena a partir de registros intracraneales. La reconstrucción espacio-temporal resulta de vital interés para la estimación de parámetros de los modelos de poblaciones que permitan comprender la dinámica propia de la red neuronal epileptógena.

A continuación se describe el modelo de poblaciones neuronales y dos modelos de parches corticales epileptógenos con distintas características en sus poblaciones neuronales. Luego, se desarrollan los pasos para obtener un modelo de cabeza realista basado en una MRI y una tomografía axial computada (TAC) de un paciente con epilepsia focal cortical. Las poblaciones se asocian a dipolos de corriente equivalente (ECD) sobre la corteza y se presentan los resultados de resolver el problema directo. Por último se resuelve el problema inverso utilizando los algoritmos MNE y sLORETA descritos en la sección 2.8.3 y evalúa su desempeño.

6.2 MODELO DE POBLACIONES NEURONALES

Para simular de forma realista la actividad eléctrica cerebral se construyó un modelo de poblaciones neuronales como el descrito en el trabajo de [Wendling et al. \(2000\)](#), representado esquemáticamente en la figura 6.1. En este modelo, cada población

representa miles de neuronas pertenecientes a una macrocolumna y está compuesto por tres subpoblaciones: las neuronas piramidales, las interneuronas excitatorias y las interneuronas inhibitorias. Las neuronas piramidales actúan sobre las interneuronas y sobre neuronas piramidales de otras poblaciones. Las interneuronas en cambio, solo actúan sobre las neuronas piramidales de la misma población.

Cada una de las subpoblaciones modelizadas consta de dos variables fisiológicas, el potencial de membrana promedio y la tasa de disparo o densidad de pulsos. A su vez, cada subpoblación se encuentra caracterizada por: i) un sistema lineal de segundo orden que relaciona la densidad de pulsos presináptica con los potenciales de membrana promedio; potencial excitatorio postsináptico (PEPS) o potencial inhibitorio postsináptico (PIPS) y ii) una función estática no lineal sigmoidea $S(v)$ que relaciona el potencial de membrana promedio de la subpoblación con la densidad de potenciales de acción o densidad de pulsos promedio disparados por la subpoblación. La cantidad de sinapsis entre las subpoblaciones están definidas por las constantes (C_i).

La densidad de pulsos de una población presináptica es convertida en un potencial de membrana en la población postsináptica por medio de una función de transferencia. Esta función de transferencia puede ser excitatoria o inhibitoria según en que población se originen los potenciales. Las neuronas piramidales y las interneuronas excitatorias generan PEPS y las interneuronas inhibitorias generan PIPS. La convolución de la densidad de pulsos con la respuesta al impulso de la función de transferencia (excitatoria o inhibitoria) de la membrana da lugar al potencial de membrana promedio en las poblaciones. En rigor, biológicamente los potenciales inhibitorios o excitatorios se definen en las neuronas postsinápticas y dependen la apertura de canales vinculados a las sinapsis y no al tipo de neurona presináptica (Kandel et al., 2000).

En el caso de las neuronas piramidales e interneuronas excitatorias la respuesta al impulso es $h_e(t) = Aate^{-at}$, mientras que para interneuronas inhibitorias es $h_i(t) = Bbte^{-bt}$, donde A y B son las ganancias sinápticas promedio para cada modelo, y a y b son las constantes de tiempo promedio de la membrana y del árbol dendrítico. En condiciones normales estas constantes reciben los valores: $A = 3,25 \text{ mV}$, $B = 22 \text{ mV}$, $a = 100 \text{ s}^{-1}$ y $b = 50 \text{ s}^{-1}$ (Jansen y Rit, 1995). En la figura 6.2 se observan estas respuestas al impulso.

El potencial de membrana promedio en cada subpoblación define la tasa de disparo de esa subpoblación. La relación entre ambas esta dada por la función sigmoidea

$$S(v) = \frac{2e_0}{1 + e^{r(v_0-v)}}, \quad (6.1)$$

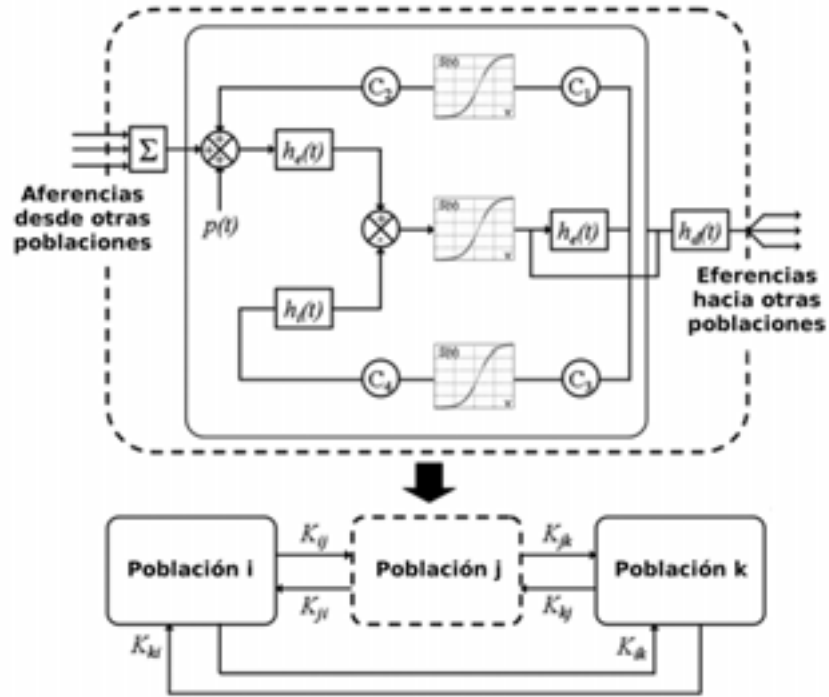


Figura 6.1: Modelos de poblaciones neuronales acopladas. En la parte superior se muestra el diagrama de una población cortical donde el lazo superior representa la subpoblación de interneuronas excitatorias, el inferior la subpoblación de las interneuronas inhibitorias y el medio a la subpoblación de neuronas piramidales. En la parte inferior del diagrama pueden observarse las interconexiones con otras poblaciones. Figura modificada de [Cosandier-Rimélé et al. \(2007\)](#).

donde $e_0 = 2,5 s^{-1}$, $r = 0,56 mV$ y $v_0 = 6 mV$ son los parámetros predeterminados ([Jansen y Rit, 1995](#)).

La cantidad promedio de sinapsis entre la población piramidal y las interneuronas excitatorias e inhibitorias es $C_1 = 135$ y $C_3 = 33,75$ respectivamente. Por otro lado la cantidad promedio de sinapsis entre las interneuronas excitatorias e inhibitorias y las neuronas piramidales es $C_2 = 108$ para el lazo excitatorio y $C_4 = 33,75$ en el lazo inhibitorio ([Jansen y Rit, 1995](#)). Nótese que a pesar de que la respuesta al impulso inhibitoria es de mayor amplitud que la excitatoria, la cantidad de sinapsis en el lazo excitatorio es mayor que en el inhibitorio, contrarrestando así su efecto.

La interacción entre distintas poblaciones ocurre por medio de las neuronas piramidales. Las neuronas piramidales de una población generan PEPS en las neuronas piramidales de otras poblaciones. Para definir los acoplamientos entre las poblaciones se utiliza la matriz de conectividad K , donde cada elemento $K_{i,j}$

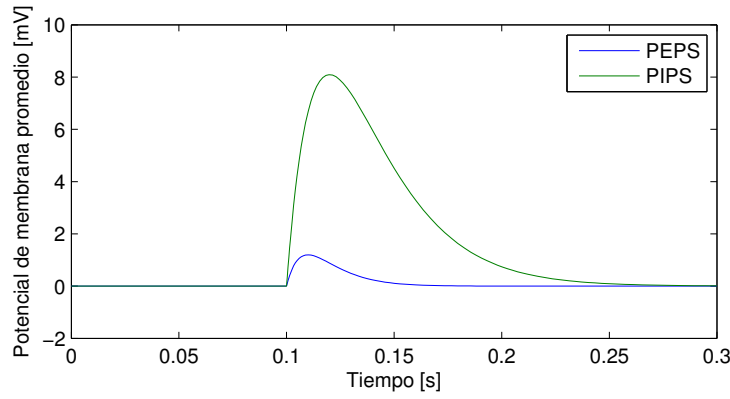


Figura 6.2: Respuesta al impulso del potencial excitatorio postsináptico (PEPS) $h_e(t)$ y del potencial inhibitorio postsináptico (PIPS) $h_i(t)$.

denota un factor de ganancia del acoplamiento de la población origen i a la población destino j . La respuesta al impulso (PEPS) de la función de transferencia excitatoria entre dos poblaciones acopladas es $h_d(t) = Aa_d t e^{-a_d t}$. En este caso $a_d = 33 \text{ s}^{-1}$ es la constante de tiempo de la interacción entre ambas (Jansen y Rit, 1995). Un modelo más realista podría considerar que la constante de tiempo depende del largo y de la velocidad de conducción de los axones que unen estas poblaciones.

Por último, en vista de la imposibilidad de considerar la interacción entre todas las poblaciones del cerebro, se modela la actividad basal de regiones distantes como ruido Gaussiano $p(t)$ con una media de 90 pulsos por segundo y desvío estándar 30 pulsos por segundo. Esta actividad se suma a la densidad de pulsos proveniente de las interneuronas excitatorias.

Al considerar un modelo de N poblaciones interconectadas entre sí, el comportamiento de la n -ésima población queda representado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales acopladas (Wendling et al., 2000)

$$\begin{aligned}
 \dot{y}_0^n(t) &= y_3^n(t) \\
 \dot{y}_3^n(t) &= AaS(y_1^n(t) - y_2^n(t)) - 2ay_3^n(t) - a^2y_0^n(t) \\
 \dot{y}_1^n(t) &= y_4^n(t) \\
 \dot{y}_4^n(t) &= Aa\{p^n(t) + C_2S(C_1y_0^n(t)) + \\
 &\quad \sum_{i=1 \dots N, i \neq n} K_{i,n}y_6^i(t)\} - 2ay_4^n(t) - a^2y_1^n(t) \\
 \dot{y}_2^n(t) &= y_5^n(t) \\
 \dot{y}_5^n(t) &= Bb\{C_4S(C_3y_0^n(t))\} - 2by_5^n(t) - b^2y_2^n(t) \\
 \dot{y}_6^n(t) &= y_7^n(t) \\
 \dot{y}_7^n(t) &= Aa_dS(y_1^n(t) - y_2^n(t)) - 2ay_7^n(t) - a^2y_6^n(t)
 \end{aligned}$$

donde $y_1^n(t)$ es el PEPS generado por las interneuronas excitatorias, $y_2^n(t)$ es el PIPS generado por las interneuronas inhibito-

rias, $y_0^n(t)$ es el PEPS producido por las neuronas piramidales que actúa sobre las interneuronas e $y_6^n(t)$ es el PEPS producido por las neuronas piramidales que actúa sobre otras poblaciones neuronales. El superíndice n indica la población que se está considerando. Esta población recibe actividad aferente $y_6^i(t)$ de las poblaciones $i = 1 \dots N, i \neq n$ y también del resto del cerebro en $p^n(t)$. Nótese que la actividad $p^n(t)$ que recibe cada una de las poblaciones es distinta, considerándose así las distintas conexiones que pueda tener cada población con el resto de la corteza.

Debe tenerse en cuenta que para estudiar la dinámica de N poblaciones neuronales deben resolverse $8 \times N$ ecuaciones diferenciales. Esto limita claramente la cantidad de poblaciones a considerar.

Es sabido que el potencial medido en registros de EEG e iEEG es principalmente generado en las neuronas piramidales de la corteza (ver sección 2.2). El potencial de membrana de las neuronas piramidales implica la circulación de corrientes iónicas intracelulares y extracelulares. Así, la actividad sincrónica conjunta de neuronas piramidales en un espacio reducido de corteza, por ejemplo en una macrocolumna, se comporta como un pequeño dipolo de corriente y puede considerarse como la base del EEG o iEEG. De esta forma, la diferencia $V_m^n(t) = y_1^n(t) - y_2^n(t)$ es el potencial de membrana promedio de las neuronas piramidales en la población n y es la variable de interés.

Entre los distintos parámetros del modelo, es importante considerar la ganancia sináptica A en la función de transferencia excitatoria. Al considerar el valor normal $A = 3,25 \text{ mV}$ las poblaciones generan una actividad eléctrica normal considerada *actividad cerebral de fondo*. Denominamos estas poblaciones *pasivas*. El incremento de la ganancia sináptica excitatoria promedio a valores entre 3,4 y 3,6 mV conduce a estas poblaciones a un estado de producción rítmica de espigas interictales. Éstas poblaciones son llamadas poblaciones *activas*. En la figura 6.3 se observa el potencial de membrana promedio de una población activa que genera espigas interictales y la potencial de una población pasiva. La variación de la ganancia sináptica promedio B en el lazo inhibitorio produce resultados similares.

La conectividad entre diferentes poblaciones es un factor que afecta notablemente el comportamiento de las mismas. En la figura 6.4 se observa el acoplamiento unidireccional desde una población activa hacia dos poblaciones pasivas. Nótese que la actividad epileptógena se propaga desde la población activa hacia las pasivas con diferente intensidad dependiendo del valor de las constantes de acoplamiento.

En el caso de la figura 6.5 se observa cómo una interacción bidireccional entre una población activa y otra pasiva incrementa la cantidad de espigas interictales en la primera. Esto se nota al

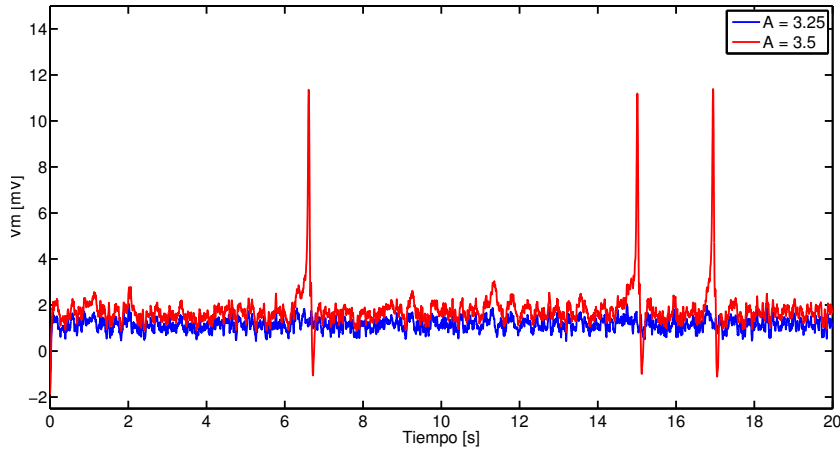


Figura 6.3: Potencial de membrana promedio de 2 subpoblaciones piramidales. En azul, el correspondiente a una población *pasiva* donde la ganancia sináptica promedio del lazo de interneuronas es establecido en $A=3.25$. En rojo, el de una población *activa* (epileptógena) con $A=3.5$. Se pueden observar en último caso la aparición de tres espigas interictales.

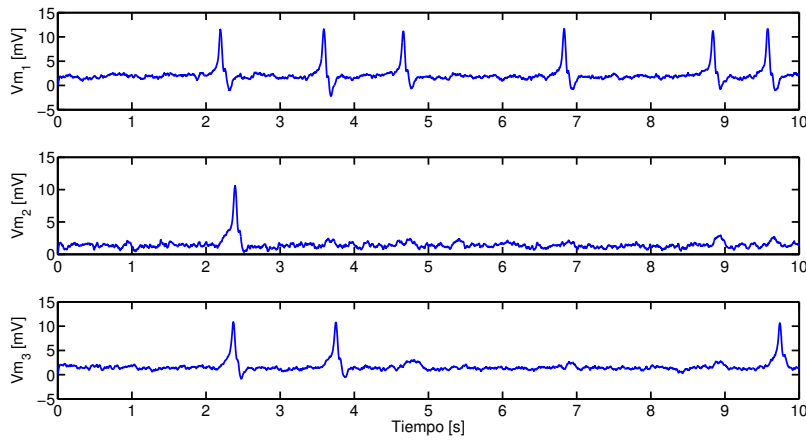


Figura 6.4: Potencial de membrana promedio de 3 poblaciones neuronales acopladas. La primera es una población epileptógena ($A_1 = 3.55$) y las otras 2 son pasivas ($A_2 = 3.25$ $A_3 = 3.25$). El acoplamiento entre la población 1 y 2 fue establecido en $K_{12} = 100$ y entre la población 1 y 3 en $K_{13} = 120$. Los otros acoplamientos fueron establecidos en cero ($K_{21} = 0$, $K_{23} = 0$, $K_{31} = 0$ y $K_{32} = 0$). Nótese que la población epileptógena presenta espigas interictales las cuales se propagan en las otras dos poblaciones con mayor o menor intensidad dependiendo del grado de acoplamiento.

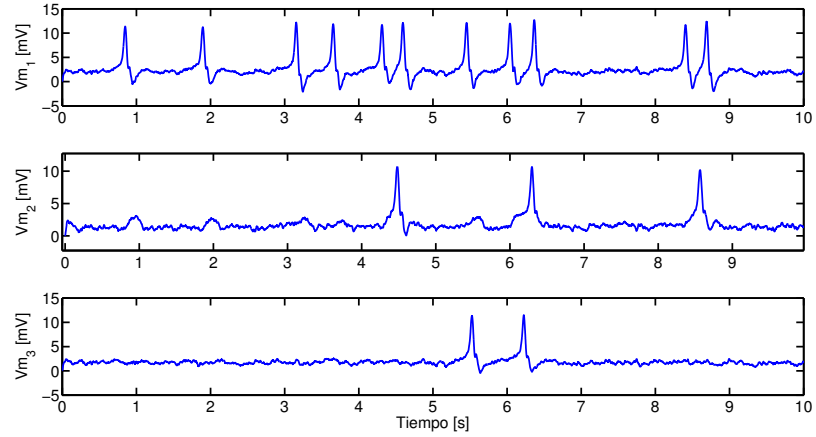


Figura 6.5: Potencial de membrana de 3 poblaciones. La población 1, en la fila superior, es epileptógena ($A_1 = 3,5$) y la población 2, en la fila media, es pasiva ($A_2 = 3,25$). Estas dos poblaciones están conectadas bidireccionalmente ($K_{12} = 120$ y $K_{21} = 120$). Por otro lado, la población 3 en la fila inferior, tiene las mismas características que la población 1, inclusive esta recibe la misma señal de ruido, pero no posee acoplamiento con otras poblaciones. Nótese entonces la influencia del acoplamiento bidireccional al comparar la población 1 con la 3.

comparar la actividad eléctrica de una población activa con las mismas características que la primera y que recibe como entrada aferente la misma señal de ruido $p(t)$.

6.3 PROBLEMA DIRECTO

Para la descripción geométrica del problema se consideró un modelo realista basado en un paciente con epilepsia cortical focal en el hemisferio izquierdo candidato a cirugía resectiva. El paciente fue implantado con una grilla de 64 electrodos en la región fronto-témporo-parietal.

Se tomaron imágenes de TAC helicoidal con dimensiones $512 \times 512 \times 387$ y una resolución de voxel de $0,36 \times 0,36 \times 0,5 \text{ mm}^3$. También se realizó una secuencia T1 de MRI volumétrica con $256 \times 256 \times 124$ voxels con resolución $0,93 \times 0,93 \times 2 \text{ mm}^3$. Las imágenes fueron convertidas a formato NifTi utilizando el software dcm2nii (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/dcm2nii.html>)

Las imágenes de TAC fueron corregistradas al espacio de MRI utilizando el paquete de herramientas Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) para Matlab, como se observa en la figura 6.6. Luego fueron procesadas en Matlab.

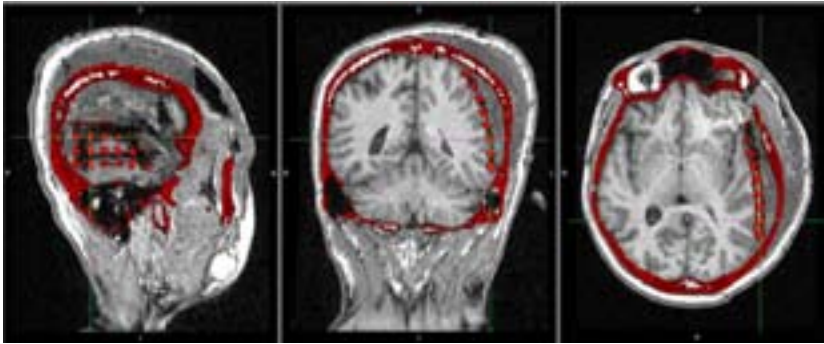


Figura 6.6: Corregistro de imágenes de resonancia magnética nuclear (en escala de grises) y una tomografía axial computada (en escala de rojos). Se puede observar la presencia de una grilla subdural en el hemisferio izquierdo, abarcando parcialmente el lóbulo frontal, parietal y temporal.

Con el objetivo de eliminar la mayor parte de los voxels que no representaban a los electrodos intracraneales se umbralizó la TAC. Los voxels no correspondientes a coordenadas de electrodos fueron eliminados manualmente. En vista del tamaño de los electrodos, cada uno de ellos ocupaba varios voxels. Utilizando un algoritmo de agrupamiento (clustering) basado en la distancia entre voxels, se separaron correctamente los grupos de voxels correspondientes a cada electrodo. Luego el centro de masa de cada grupo se utilizó como coordenada espacial para el electrodo en cuestión. Estos procedimientos fueron presentados en [Blenkmann et al. \(2010\)](#).

En otro orden, las MRI fueron segmentadas y se obtuvieron las superficies correspondientes a las interfaces entre las diferentes capas de la cabeza, como ser el cerebro, el hueso y el cuero cabelludo. Estos procedimientos se encuentran detallados en la sección [2.5.2](#).

Luego, un integrante de nuestro grupo de trabajo, el Ing. Leandro Beltrachini, procedió a resolver el problema directo utilizando el método de los elementos finitos de primer orden ([Beltrachini et al., 2008](#); [Beltrachini, 2012](#)) considerando fuentes dipolares ubicadas sobre la interfase entre la materia blanca y la materia gris. Con este objetivo se segmentaron la sustancia gris y la sustancia blanca, y se malló interfase entre estos. En los vértices de esta superficie, que denominaremos cortical se ubicaron los dipolos con momento normal a dicha superficie ([Valdés-Hernández et al., 2009](#)). El sustrato no conductor de la grilla subdural no fue incluido en el modelo, aunque el trabajo realizado en [Beltrachini \(2012\)](#) muestra que puede producir un considerable efecto.

En la figura [6.7](#) se observa la posición de los electrodos subdurales y la superficie cortical.

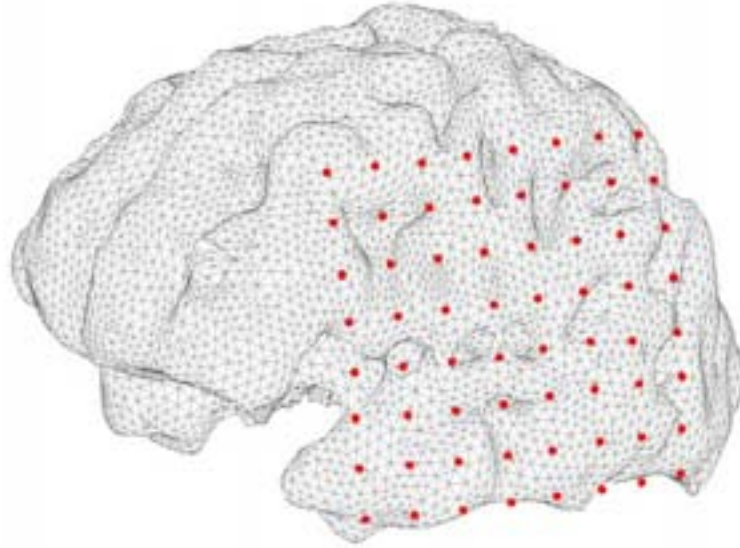


Figura 6.7: Superficie cortical que contiene las posibles fuentes de actividad cerebral; dipolos normales en los vértices. En rojo se observan las coordenadas de los electrodos intracraneales sobre la corteza fronto-témporo-parietal izquierda.

6.4 ASOCIACIÓN DE POBLACIONES NEURONALES A LA SUPERFICIE DE CORTEZA

Por una cuestión de simplicidad se asignó cada población neuronal n a un vértice de la superficie cortical v_n , donde $n = 1, \dots, N$. Luego, se asoció la actividad de cada población con un ECD con el objetivo de poder simular el registro de iEEG generado por poblaciones neuronales. Dichas poblaciones pueden tener características activas o pasivas indistintamente. Debido a la discretización del problema cada población n representa la actividad eléctrica de una pequeña región de corteza, con un área equivalente

$$A_n = \sum_i \frac{1}{3} A_{\Delta_i} \quad (6.2)$$

donde $\{\Delta_i\}$ es el conjunto de triángulos de la malla que tienen a v_n como vértice, y $\{A_{\Delta_i}\}$ son sus respectivas áreas.

Se decidió redefinir el potencial de membrana promedio como

$$V_m^n(t) = y_1^n(t) - y_2^n(t) - \bar{V}_{Bkg}, \quad (6.3)$$

donde \bar{V}_{Bkg} es una constante que lleva el valor medio del potencial de membrana en neuronas pasivas (no epileptogénicas) a cero.

Para estudiar la contribución eléctrica de cada población n , en cada vértice v_n se ubicó un ECD normal a la superficie cortical. La magnitud $m^n(t)$ de cada ECD depende del potencial de membrana promedio $V_m^n(t)$ y del área de corteza $A_n [mm^2]$

que representa esa población. Dado que la densidad de corriente media de corteza es 175 nA/mm^2 (Hämäläinen et al., 1993) y suponiendo un espesor de corteza de 3 mm , se obtiene entonces que la magnitud de cada ECD es

$$m^n(t) = V_m^n(t) A_n 525 [\text{nA mm}]. \quad (6.4)$$

Cabe destacar que esta modelización de la actividad de una población por un ECD es válida si la distancia a la cual se mide el potencial es en proporción mayor que las distancias entre nodos del sector de corteza a modelar, justificando la necesidad de un mallado fino de la corteza. Así, en este capítulo el mallado de corteza se definió con una distancia promedio entre vértices de 3 mm .

6.5 PARCHE DE CORTEZA EPILEPTÓGENO

A pesar del gran avance en las técnicas experimentales, actualmente tenemos un conocimiento incompleto de la organización cerebral. Se han realizado estudios anatómicos del cerebro humano a niveles macroscópicos, (de lóbulos y tractos) y microscópico (como por ejemplo la citoarquitectura), pero sin embargo prácticamente no existe información sobre patrones más detallados de la conectividad (Sporns et al., 2005).

A nivel microscópico, las conexiones laterales o intracorticales permiten la conexión entre neuronas en columnas vecinas. Estas conexiones en general presentan un largo entre 1 y 3 mm (Nunez, 1981; Mountcastle, 1997). En particular, en un estudio de la conectividad local realizado en las capas 2 y 3 de la corteza visual de ratas, se encontró que la probabilidad de conexión entre neuronas corticales puede ser correctamente aproximada por una curva gaussiana con un desvío estándar del orden de los $500 \mu\text{m}$ (Hellwig, 2000).

Los estudios de conectividad neuronal a nivel macroscópico definen la conectividad neuronal en términos de redes complejas. Estas redes tienen una estructura topológica caracterizada por redes pequeñas locales con una alta densidad de conexiones (small-world) y una baja densidad de conexiones largas entre éstas. Así, las neuronas más cercanas tienen una probabilidad mayor de estar conectadas que neuronas distantes (Bassett y Bullmore, 2006; Bullmore y Sporns, 2009). Una de las técnicas utilizadas para estudiar la conectividad entre distintas regiones cerebrales es con MRI pesadas por difusión (MRI diffusion weighted) (DW-MRI). Por ejemplo, en el trabajo de (Iturria-Medina et al., 2008) se calcula la probabilidad de conexión entre 90 regiones corticales distintas. Otro enfoque es el planteado He et al. (2007), donde los autores analizan la conectividad entre 54 regiones distintas basados en el espesor de corteza en MRIs del

ICBM. Se encuentran en el estudio descripciones estadísticas para las conexiones corticocorticales mayores a 35 mm que podrían ser utilidad para plantear modelos de conectividad realistas.

Sin embargo, estos estudios no describen en detalle las conexiones corticocorticales en distancias intermedias, i.e. entre los 3 mm y los 35 mm. Es de interés remarcar el Human Connectome Project (Sporns et al., 2005; Van Essen y Ugurbil, 2012) que plantea una descripción de las conexiones del cerebro humano de forma no invasiva con una resolución de 1 mm³. Este tipo de información sería de suma utilidad para plantear la matriz de conectividad cerebral entre las distintas poblaciones neuronales con una muy alta resolución espacial.

En el trabajo presentado por Sotero et al. (2007) se estudia la generación de los ritmos cerebrales a partir del modelo de poblaciones neuronales acopladas entre si. Los autores plantean que la conectividad se puede dividir en dos grupos, las conexiones locales o de corta distancia y las conexiones entre distintas regiones corticales o de larga distancia. Para las conexiones de corta distancia se plantea que el acoplamiento entre dos poblaciones cercanas disminuye exponencialmente con la distancia d entre ellas, i.e. $\propto e^{-d/\lambda}$, donde $\lambda = 10$ mm. Para la conectividad entre poblaciones distantes los autores toman información proveniente de DW-MRI.

En vista de la importancia de la conectividad en la dinámica temporal de las poblaciones (ver figuras 6.4 y 6.5) la consideración de un modelo de acoplamiento realista entre las distintas poblaciones toma valor. En este capítulo se busca estudiar la influencia de la conectividad entre las distintas poblaciones corticales y sus implicancias en la resolución del problema inverso. Con este motivo se describen dos parches epileptógenos, en uno se considera un acoplamiento realista y en el otro no.

En primer lugar, para la definición del parche epileptógeno, se eligió como centro del mismo el vértice de la malla cortical más cercano al electrodo número 45 de la grilla (ver figura 6.8). Denominaremos a este vértice como v_1 . Luego se midió la distancia geodésica d_{1n} , entre v_1 y v_n , donde $n = 1, \dots, N$, y se limitó el parche a contener a los vértices v_n con una distancia menor al radio del parche r_p .

Así, el parche contiene P poblaciones (y vértices) a una distancia menor a r_p . Denotaremos a las poblaciones dentro del parche con la letra p , donde $p = 1, \dots, P$.

Posteriormente se propuso una función de peso W_p , que toma un valor para cada población p , con el fin de atenuar adecuadamente la actividad producida en los distintos puntos del parche de acuerdo a su distancia al centro del mismo. El peso W_p de

cada población permite denotar que tan epileptógena es la población en cuestión. Éste viene dado por

$$W_p = \exp \left(-\frac{d_{1p}^2}{2\sigma_W^2} \right), \quad p = 1 \dots P, \quad (6.5)$$

donde d_{1p} es la distancia de la población p al centro del parche. Denominaremos a σ_W como la *dispersión espacial epileptógena*. Esta constante establece el decaimiento espacial de la actividad epileptógena al alejarse las poblaciones del centro del parche. Se consideró de forma tal que las poblaciones epileptógenas están contenidas dentro del parche.

Se proponen dos modelos de parche epileptógeno considerando distinta conectividad con el objetivo de evaluar sus diferencias. Estos se denominan *modelo de poblaciones acopladas* (MPA) y *modelo de poblaciones no acopladas* (MPNA). El primer modelo considera un acoplamiento realista entre las poblaciones mientras que el segundo no. En el caso del *modelo de poblaciones acopladas*, utilizando la función de peso, se definió la ganancia A de cada una de las poblaciones como $A_p = 3,25 + 0,3W_p [mV]$ con la finalidad de lograr que la ganancia de las poblaciones sea máxima en el centro del parche ($A = 3,55$), siendo esta zona activa, hiperexcitable y responsable de la generación de espigas interictales, mientras que cerca de los bordes la misma decae aproximadamente al valor normal de poblaciones pasivas.

En un estudio de fMRI realizado en pacientes con epilepsia de temporal mesial se encontró que la conectividad en las zonas epileptógenas se encuentra aumentada con respecto a sujetos control (Liao et al., 2010). Resultados similares se encontraron del estudio de registros intracraneales (Bettus et al., 2008). Considerando estos resultados, pero manteniendo la simplicidad del modelos, se propuso el coeficiente de acoplamiento entre una población i y otra j de forma proporcional a la distancia entre estas y al peso W_i en la población origen

$$K_{i,j} = S_j(1 + W_i) \exp \left(-\frac{d_{ij}^2}{2\sigma_K^2} \right), \quad i, j = 1 \dots P, \quad i \neq j, \quad (6.6)$$

donde d_{ij} es la distancia geodésica entre dos vértices v_i y v_j , asociados a las poblaciones i y j . σ_K es la *dispersión espacial de conectividad*; una constante que establece la atenuación espacial de la conectividad.

De esta forma, el MPA tiene una conectividad base dada por la distancia con otras poblaciones. En el caso de las poblaciones de mayor actividad epileptógena, i.e. en las cercanías del centro del parche, la conectividad se encuentra más aumentada por el peso W_i . Una vez calculadas todas las conectividades entre las poblaciones se forma la matriz de acoplamientos o conectividad K .

Por último, para que la actividad de cada población sea independiente de la cantidad conexiones excitatorias que recibe de otras poblaciones, se restringe

$$\sum_{i=1 \dots P, i \neq p} K_{i,p} = 1 \quad (6.7)$$

para todo $p = 1 \dots P$, con lo cual se adecúa el valor de la constante de normalización S_j para cada columna j de la matriz de acoplamientos. Esta restricción se tomó considerando que variar la cantidad de poblaciones en un cierto sector de corteza, por ejemplo con un mallado más fino de la misma, no debería modificar la cantidad de conexiones aferentes que tiene cada población. Otras soluciones a este problema podrían considerar el área de corteza que representa cada población.

En el caso del MPNA se decidió emular una única población con ganancia $A = 3,55 \text{ mV}$, la cual se ubicada en el centro del parche v_1 , siendo su potencial de membrana promedio $V_m^1(t)$. Por otro lado se simularon $P - 1$ poblaciones pasivas ($A = 3,25 \text{ mV}$) no acopladas y se obtuvo su potencial de membrana $V_m'^p(t)$ para $p = 2 \dots P$. Finalmente para cada población dentro del parche se definió su potencial de membrana promedio como la combinación lineal del potencial en el centro del parche y un potencial de membrana promedio pasivo

$$V_m^p(t) = (1 - W_p)V_m'^p(t) + W_p V_m^1(t). \quad (6.8)$$

Este modelo guarda cierta similitud con otros modelos planteados en la literatura (Cosandier-Rimélé et al., 2008; Cho et al., 2011).

En los 2 modelos de planteados se consideró que la actividad de las poblaciones no contenidas en los parches es generada por poblaciones pasivas no acopladas entre sí. En consecuencia, este modelo es más cercano a la electrofisiología característica de la actividad cerebral de fondo que la habitual consideración de un proceso Gaussiano.

6.6 SIMULACIONES

Con el objetivo de evaluar la dinámica espacio-temporal de las poblaciones neuronales se realizaron diferentes simulaciones. El largo de cada una de estas se estableció en 20 segundos de duración, considerando este tiempo apropiado para el correcto desarrollo de la dinámica de las poblaciones y su posterior análisis.

En los diferentes modelos se definieron las poblaciones p dentro del parche, donde $p = 1, \dots, P$. P depende del radio del parche r_p . Dado que el modelo cortical utilizado contiene un total de $N = 17043$ poblaciones, y de estas P corresponden al parche epileptógeno, restan $N - P$ poblaciones pasivas n , donde

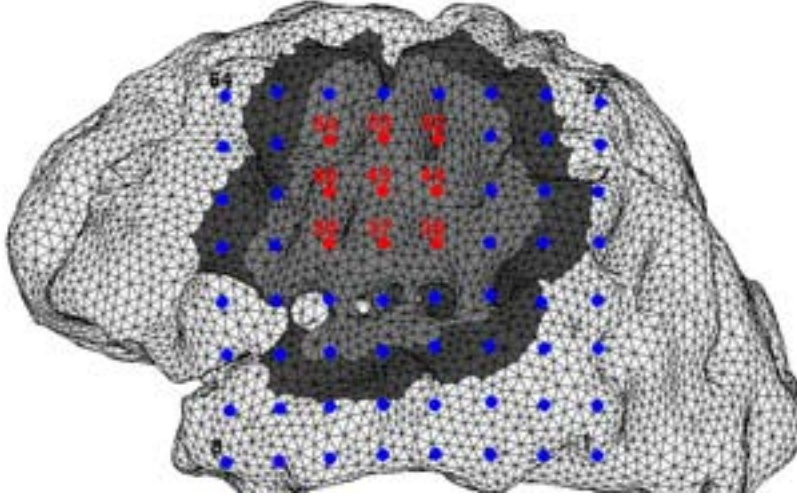


Figura 6.8: En gris claro se observa el sector de corteza correspondiente a las poblaciones de los modelos *MPA10*, *MPA15*, *MPA20*, *MPNA10*, *MPNA15* y *MPNA20*. En gris oscuro se observa el detalle utilizado en las figuras correspondientes a los posteriores análisis de fuentes. Se aprecia también la posición y numeración de los electrodos. En rojo se denotan los correspondientes a los canales más representativos (36, 37, 38, 44, 45, 46, 52, 53 y 54).

$n = P + 1, \dots, N$. Estas poblaciones generan lo que denominamos actividad cerebral de fondo.

Por simplicidad se consideró que las poblaciones pasivas no están acopladas entre si. Luego, para simular su actividad eléctrica se consideró el potencial de membrana $V_m^{Bkg}(t)$ de una sola población pasiva durante 1000 segundos. Seguidamente, se definió el potencial de membrana de cada una de estas poblaciones como un segmento de 20 segundos de duración de $V_m^{Bkg}(t)$, i.e.

$$V_m^n(t) = V_m^{Bkg}(t_0^n + t), \quad n = P + 1, \dots, N, \quad 0 \leq t \leq 20 \text{ s}.$$

El tiempo de inicio t_0^n de cada uno de los segmentos fue determinado de forma aleatoria.

Por simplicidad, la señal de actividad cerebral de fondo en cada población $p^n(t)$ fue considerada como una secuencia discreta de ruido blanco Gaussiano, de media 90 y desviación estándar 30, con frecuencia de muestreo de 400 Hz la cual fue interpolada linealmente para todos los instantes de tiempo. La frecuencia de muestreo elegida se encuentra aproximadamente dos décadas por encima de las frecuencias de corte de las funciones de transferencia excitatorias e inhibitorias, $h_e(t)$ y $h_i(t)$. Interpolaciones más suaves no presentaron diferencias en los resultados. Además, se consideró solo el módulo de los valores discretos en la construcción de $p^n(t)$, ya que valores negativos no tienen

representación fisiológica. Los sistemas de ecuaciones diferenciales fueron resueltos usando el método Runge-Kutta de orden 4 y las señales obtenidas fueron muestreadas a 400 Hz.

En primer lugar se realizó la simulación de poblaciones pasivas acopladas para corroborar el correcto desempeño de MPA en un caso no patológico. Luego se simularon parches con MPA y MPNA considerando distintos valores para la constante espacial σ_W en la función de peso. Por último se realizó la simulación con un pequeño parche del modelo MPNA, para comparar con resultados de estudios previos.

De todas las simulaciones descriptas se obtuvieron los potenciales de membrana para todas las poblaciones de la corteza durante 20 segundos. Con estos datos se resolvió el problema directo para iEEG. Para simular el ruido electrónico de los equipos de medición, se adicionó a los potenciales medidos en los electrodos ruido blanco Gaussiano de media cero y desvío estándar $0,5 \mu V$, independiente entre sensores.

En todos los casos las poblaciones fueron numeradas por su cercanía al centro del parche, siendo la población $p = 1$ la central y la población $p = P$ la más lejana. Sin embargo debe tenerse en cuenta que dos poblaciones con numeración contigua pueden ubicarse de forma diametralmente opuesta y no ser contiguas en términos espaciales.

La figura 6.8 muestra el sector de corteza correspondiente a los parches utilizados en las simulaciones MPA y MPNA; y la disposición y numeración de los electrodos sobre esta.

6.6.1 Modelo de Poblaciones Acopladas pasivas

En primer lugar se decidió evaluar el comportamiento de un parche compuesto de poblaciones pasivas acopladas. Con fines prácticos se consideró un parche de radio $r_p = 20 \text{ mm}$. Este parche considera un total de $P = 284$ poblaciones.

En este caso el peso W_p de cada población se estableció en cero, siendo el objetivo verificar que el acoplamiento de una gran cantidad de poblaciones no afecte el comportamiento pasivo observado en pocas poblaciones. La dispersión espacial de conectividad se estableció en $\sigma_K = 10 \text{ mm}$.

En la figura 6.9 se puede observar la configuración de la matriz de conectividad K . En este tipo de gráficos las filas representan la población origen y las columnas la población destino. Las poblaciones se encuentran ordenadas por su cercanía al centro del parche y la escala de colores representa la intensidad del acoplamiento. Nótese que algunas poblaciones lejanas al centro del parche tienen una conectividad mayor. Esto se debe al efecto de normalización, dado que estas poblaciones tienen la conectividad limitada a pocas poblaciones cercanas dentro del parche.

En la figura 6.10 se puede observar el potencial de membrana promedio de las poblaciones en función del tiempo. Los potenciales de membrana se mantuvieron acotados en los rangos típicos para poblaciones pasivas. En este tipo de gráficos, cada fila de la imagen representa una población y cada columna un instante de tiempo. A su vez, el potencial está codificado en escala de colores y las poblaciones se encuentran ordenadas por su cercanía al centro del parche.

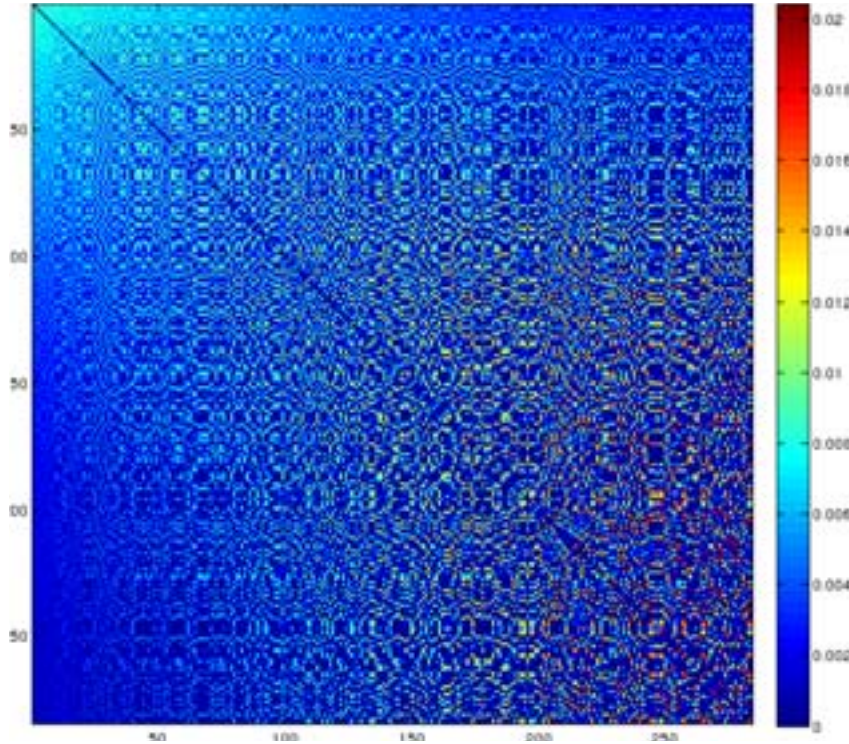


Figura 6.9: Matriz de conectividad entre las poblaciones pasivas. Las filas representan la población origen y las columnas la población destino. La conectividad se encuentra dada por la distancia de las poblaciones entre si. Las filas y columnas están ordenadas según la distancia de la población al centro del parche. La población $p = 1$ es la más cercana al centro y la población $p = 284$ la más lejana.

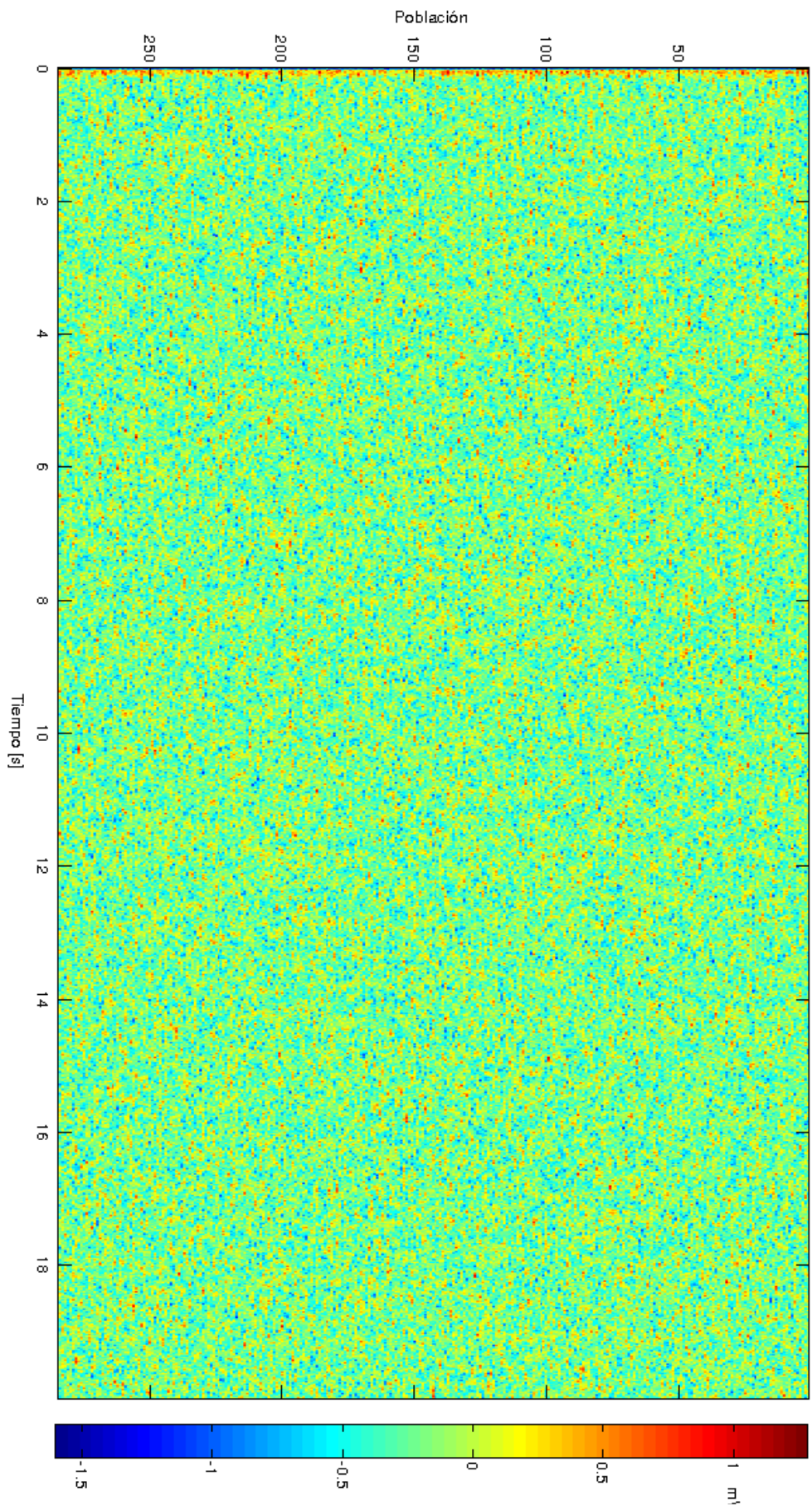


Figura 6.10: Potencial de membrana promedio para poblaciones pasivas acopladas. Cada fila representa el potencial de membrana en escala de colores. Las filas están ordenadas según la distancia de la población al centro del parche. La primera fila representa el potencial en la población en el centro del parche, la última fila representa la más lejana del centro.

6.6.2 Modelo de Poblaciones Acopladas epileptógenas

Se consideraron 3 casos distintos del modelo de poblaciones acopladas variando la dispersión espacial epileptógena; los denominaremos *MPA10*, *MPA15* y *MPA20*. En los tres casos el radio del parche se estableció en $r_p = 30 \text{ mm}$, lo cual consideró un total de $P = 816$ poblaciones. A cada uno de estos parches se le asignó un valor distinto de dispersión espacial epileptógena para la función de pesos W_p , siendo $\sigma_W = 10 \text{ mm}$ para el parche *MPA10*, $\sigma_W = 15 \text{ mm}$ para *MPA15* y $\sigma_W = 20 \text{ mm}$ para *MPA20*. La dispersión espacial de conectividad se estableció en $\sigma_K = 10 \text{ mm}$ en los 3 casos.

En la figura 6.11a) se observa la matriz de conectividad K_{MPA10} correspondiente al foco *MPA10*. Puede observarse claramente en las primeras filas como la conectividad decae al alejarse del centro del parche.

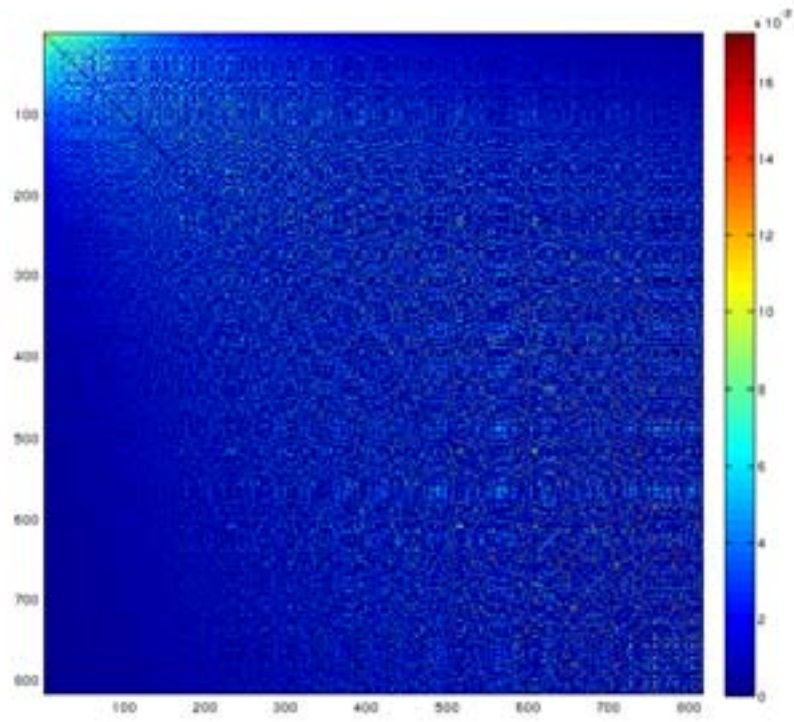
Dado que la diferencia entre las matrices de conectividad de los modelos *MPA10*, *MPA15* y *MPA20* es sutil, a modo de ejemplo se observa en la figura 6.11b) la diferencia porcentual entre las matrices de conectividad K_{MPA20} y K_{MPA10} . En este caso la diferencia porcentual para cada elemento (i, j) se calculó como

$$100 \frac{K_{MPA20}(i, j) - K_{MPA10}(i, j)}{K_{MPA10}(i, j)}. \quad (6.9)$$

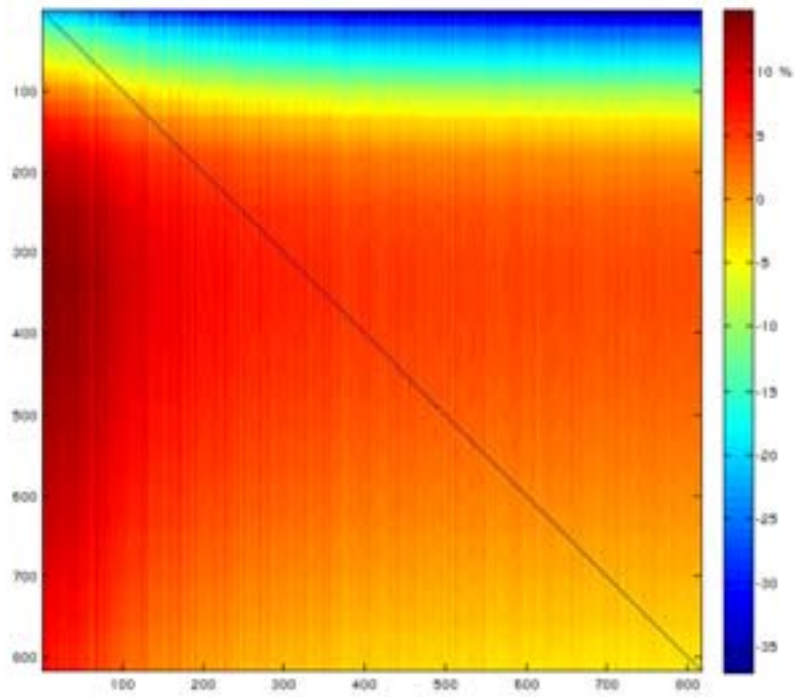
Nótese en la figura que, para toda población, se encuentra proporcionalmente aumentada la conectividad aferente de las poblaciones en una distancia intermedia del centro, describiendo aproximadamente una corona circular alrededor del centro del parche. Este efecto decrece gradualmente al alejarse del centro del parche. Por otro lado, las poblaciones presentan una conectividad proporcionalmente disminuida desde el origen. Debe recordarse que en el armado de la matriz de acoplamientos, además del efecto de la distancia, existe el efecto de la normalización.

En los potenciales de membrana calculados para las tres simulaciones, figuras 6.12, 6.13 y 6.14, se observa notoriamente la influencia de σ_W en la excitabilidad y conectividad de las poblaciones. Valores mayores de σ_W involucran a un número mayor de poblaciones en la producción de espigas.

Para el foco *MPA10*, solo las poblaciones centrales reproducen espigas interictales, mientras las otras poblaciones muestran un comportamiento más pasivo. En el caso del parche *MPA15* la actividad epileptiforme se extiende a poblaciones más lejanas del centro. Por último, en el parche *MPA20* la actividad epileptógena se extiende a todo el parche.



(a)



(b)

Figura 6.11: a) Matriz de conectividad K_{MPA10} del foco $MPA10$. b) Se observa la diferencia porcentual de conectividad entre el foco $MPA20$ y el foco $MPA10$ (ver ecuación 6.9). En ambos casos las filas representan la población origen y las columnas la población destino.

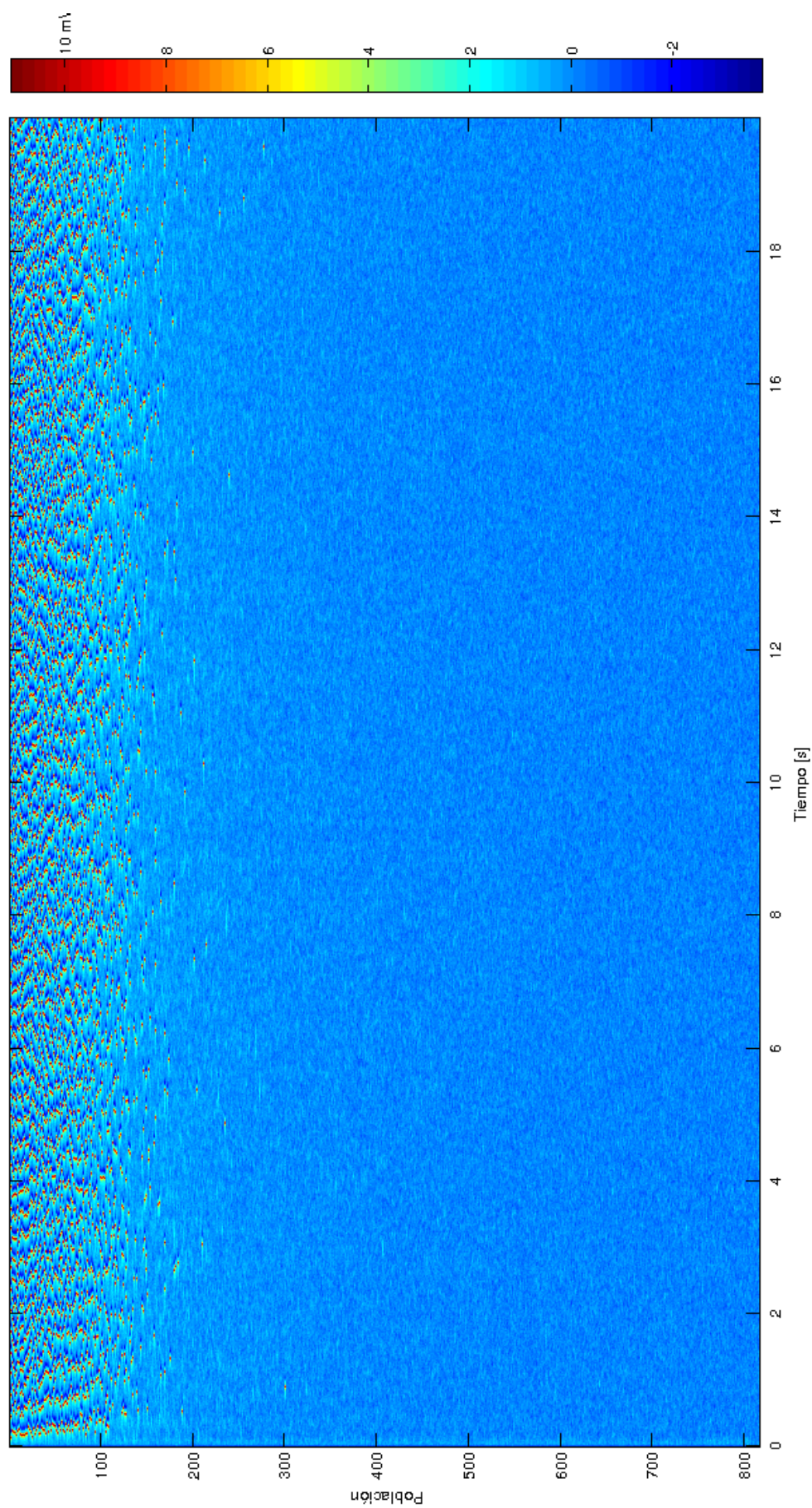


Figura 6.12: Potencial de membrana promedio para las poblaciones del parche *MPA10*, donde $\sigma_W = 10 \text{ mm}$. Cada fila representa el potencial de una población. Las filas están ordenadas según la distancia de la población al centro del parche. Pueden observarse las espigas en la región central del parche.

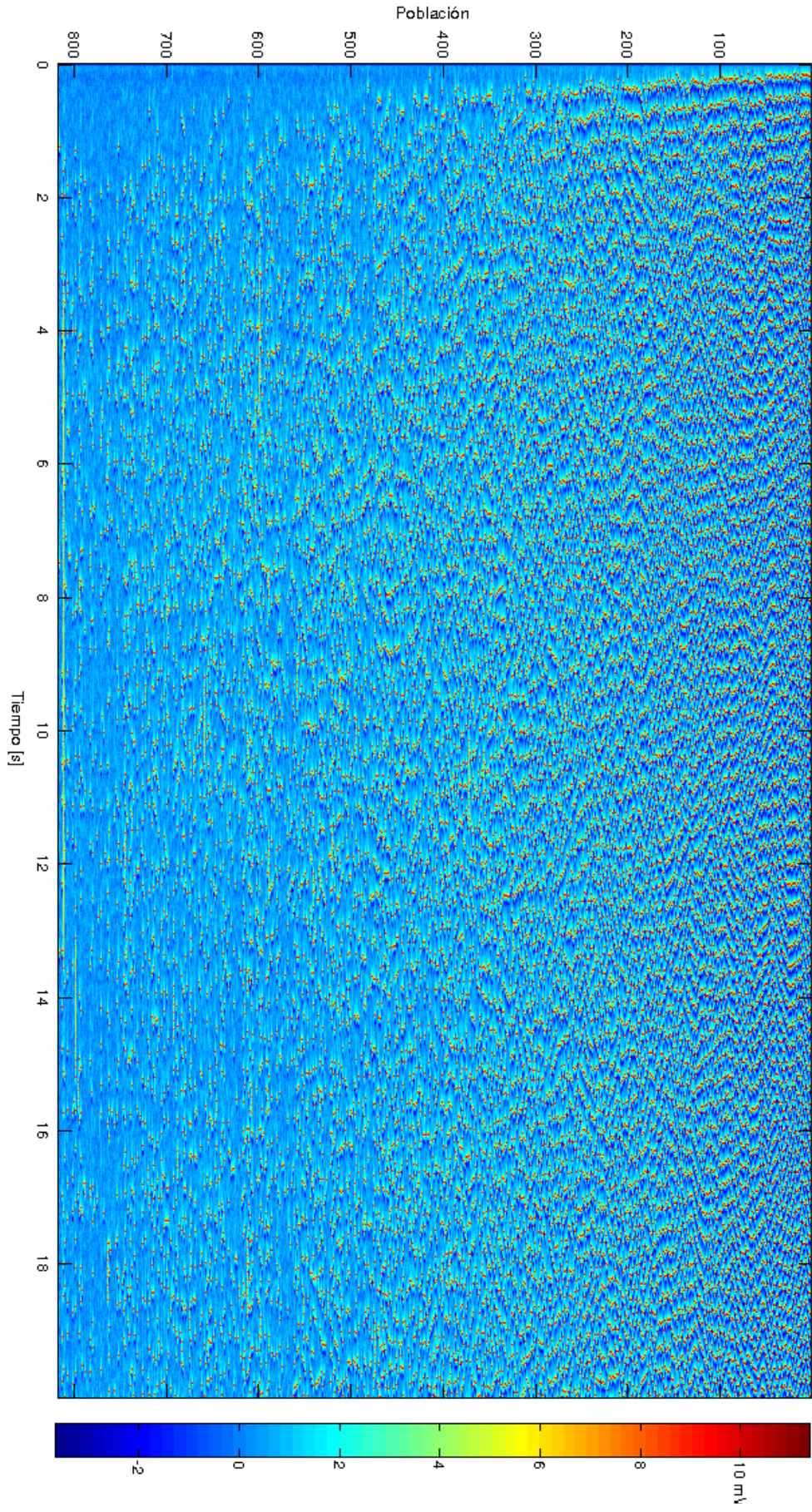


Figura 6.13: Potencial de membrana promedio para las poblaciones del parche *MPA15*, donde $\sigma_w = 15 \text{ mm}$. Cada fila representa el potencial de una población. Las filas están ordenadas según la distancia de la población al centro del parche. Pueden observarse las espigas en la región central del parche, así como también actividad que se propaga a poblaciones más lejana de forma esporádica.

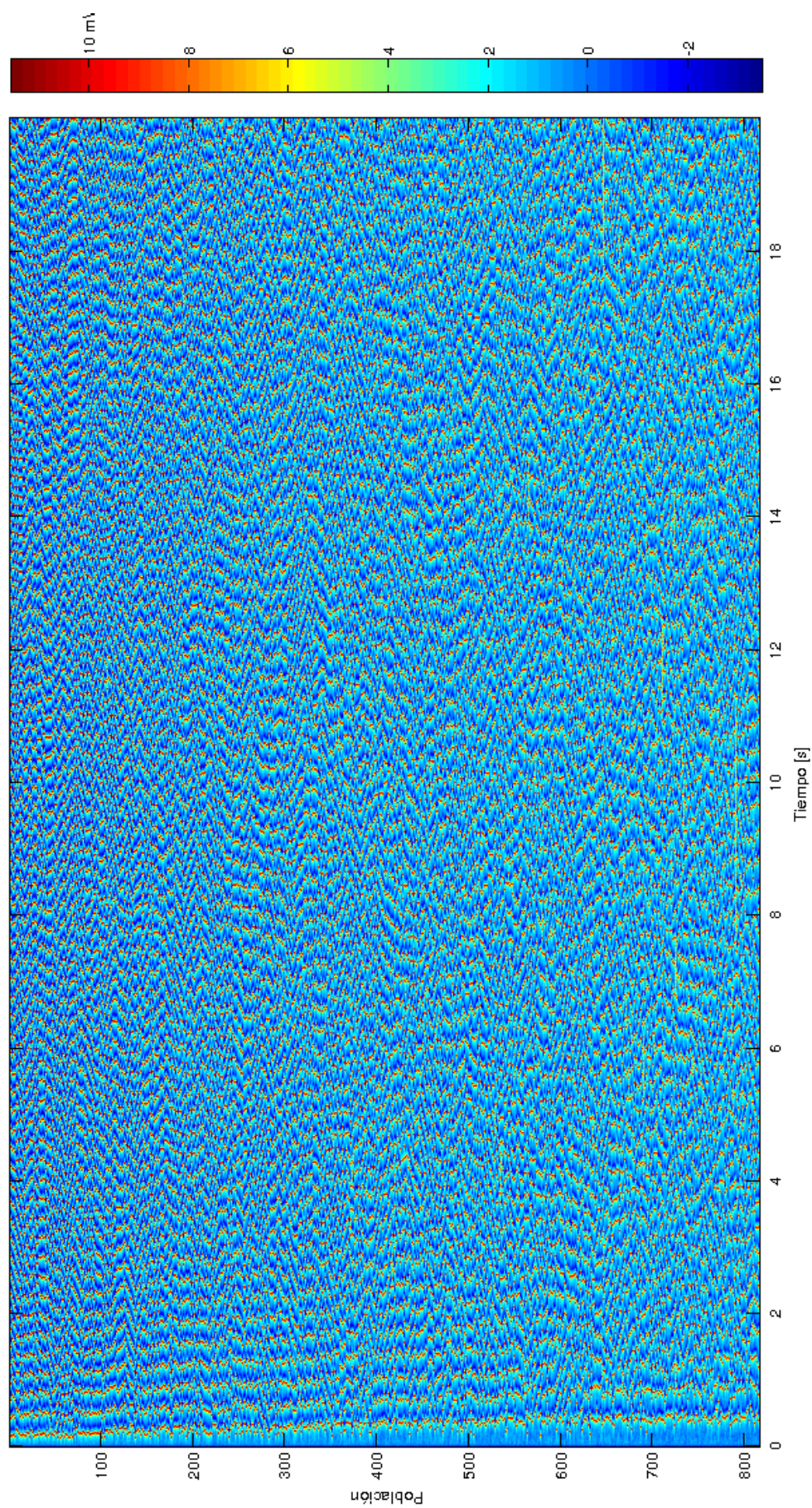


Figura 6.14: Potencial de membrana promedio para las poblaciones del parche *MPA20*, donde $\sigma_W = 20 \text{ mm}$. Cada fila representa el potencial de una población. Las filas están ordenadas según la distancia de la población al centro del parche. Pueden observarse las espigas en la totalidad de la extensión del parche.

A modo de ejemplo, en las figuras 6.15, 6.16 y 6.17 se observa el potencial de membrana promedio de las poblaciones sobre la superficie cortical que contiene al parche. El detalle corresponde a la región marcada en color gris oscuro en la figura 6.8. Cada figura esta compuesta por 10 instantes de tiempo consecutivos separados 5 ms entre sí. Se puede observar que las poblaciones son sincrónicas en la descarga de espigas interictales a nivel local, pero no a nivel global.

La distribución de la actividad eléctrica en la generación de espigas interictales en las poblaciones *MPA10*, *MPA15* y *MPA20* se ve claramente afectada por el peso W_p asignado a las poblaciones, demostrando que la actividad epileptógena depende claramente σ_W .

A partir de los potenciales de membrana calculados en las poblaciones del parche y del potencial de membrana pasivo asignado a cada una de las poblaciones fuera del parche se calculó el modulo del dipolo correspondiente a cada uno de los vértices de la superficie cortical siguiendo la ecuación 6.4.

Luego, se resolvió el problema directo y se obtuvo el potencial en los electrodos de iEEG. A estos potenciales se le adicionó el ruido electrónico de mediciones antes mencionado. A modo de ejemplo, en la figura 6.18 se puede observar el potencial medido en los electrodos más representativos, los que se encuentran sobre el centro del parche (ver figura 6.8).

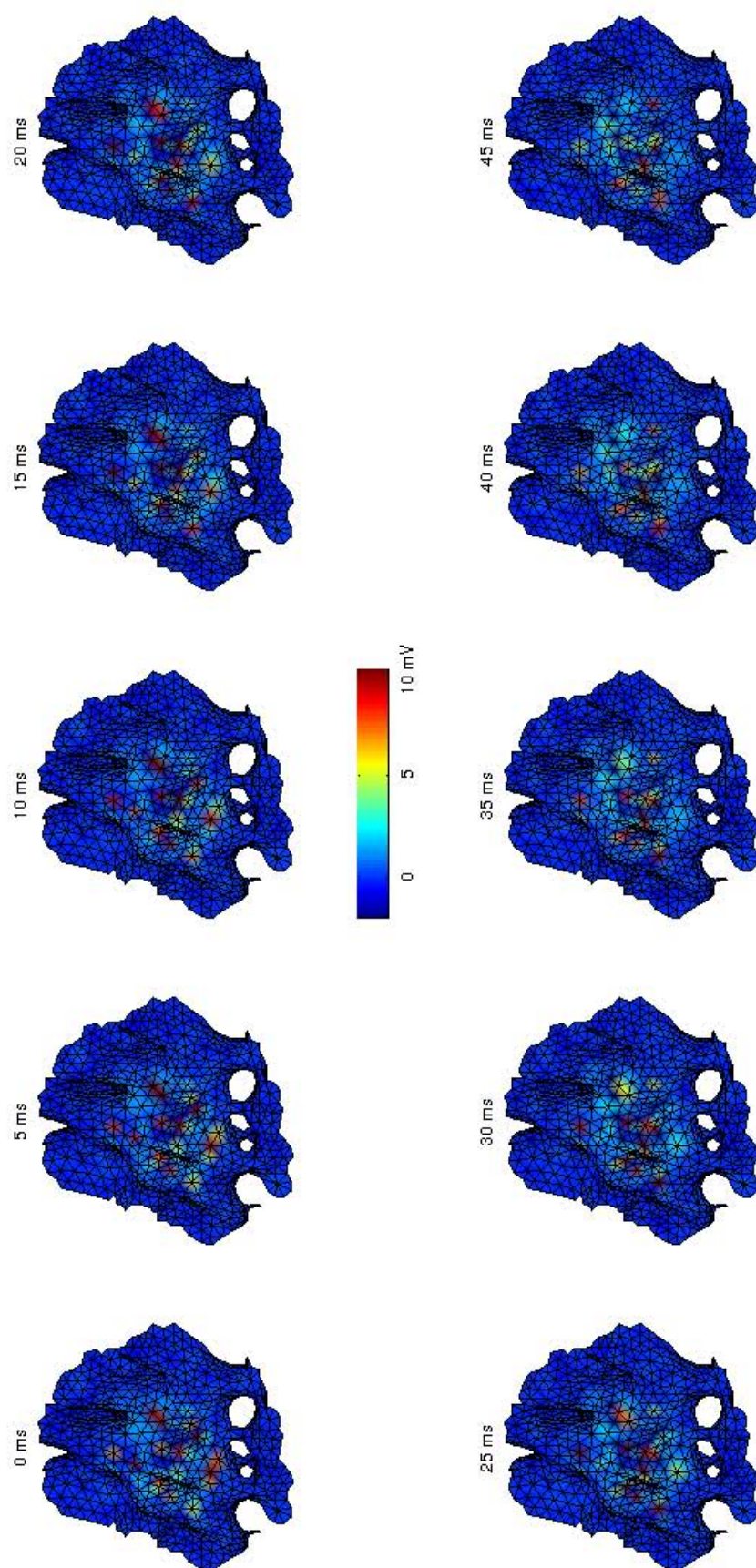


Figura 6.15: Secuencia temporal del potencial de membrana promedio para las poblaciones en el parche *MPA10*. Se muestran 10 instantes de tiempo consecutivos separados 5 ms entre sí. Pueden observarse algunas espigas en la región central del centro del parche.

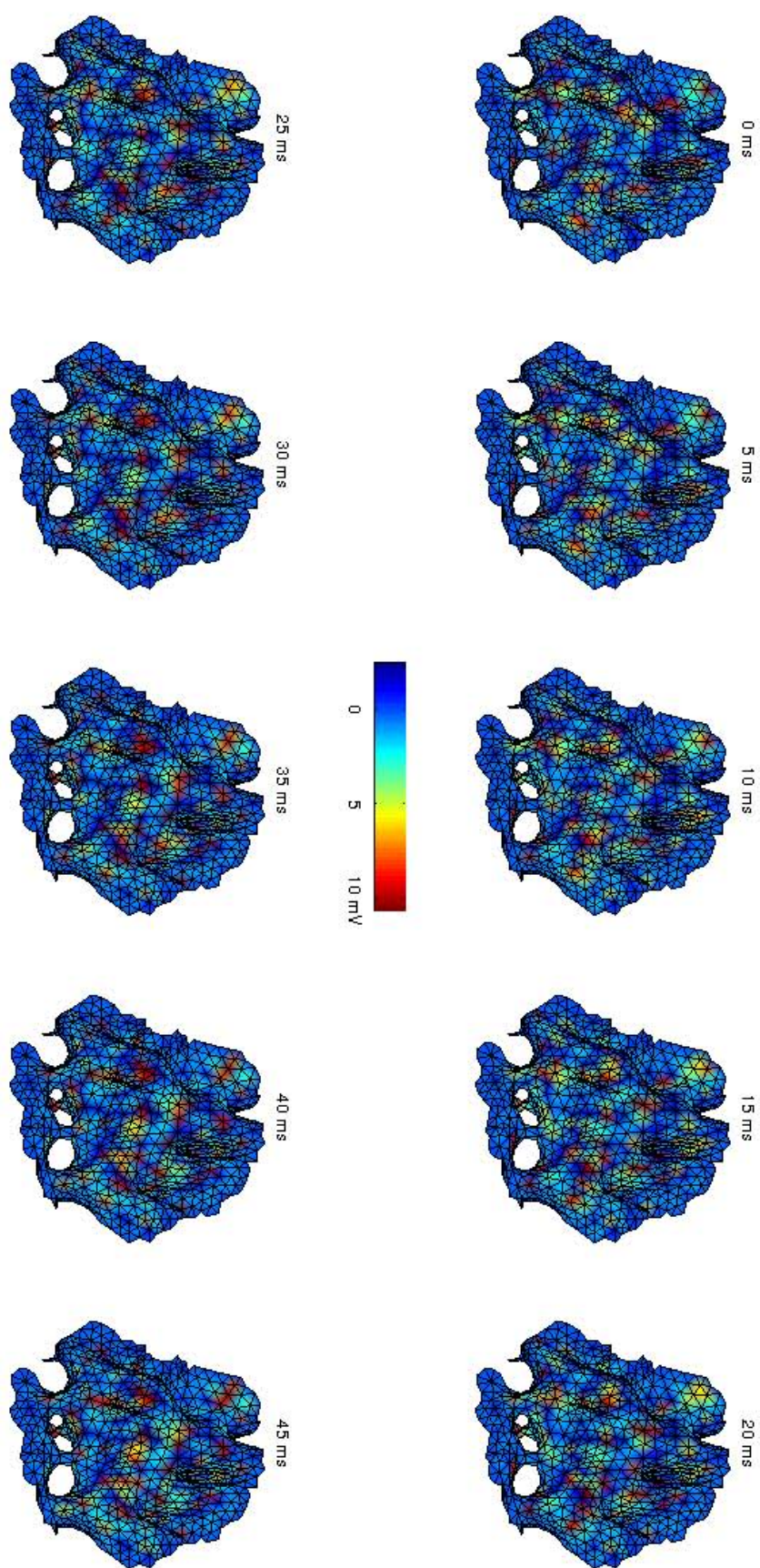


Figura 6.16: Secuencia temporal del potencial de membrana promedio para las poblaciones en el parche *MP415*. Se muestran 10 instantes de tiempo consecutivos separados 5 ms entre sí. Puede observarse la génesis de espigas en regiones centrales y algunas en regiones no centrales.

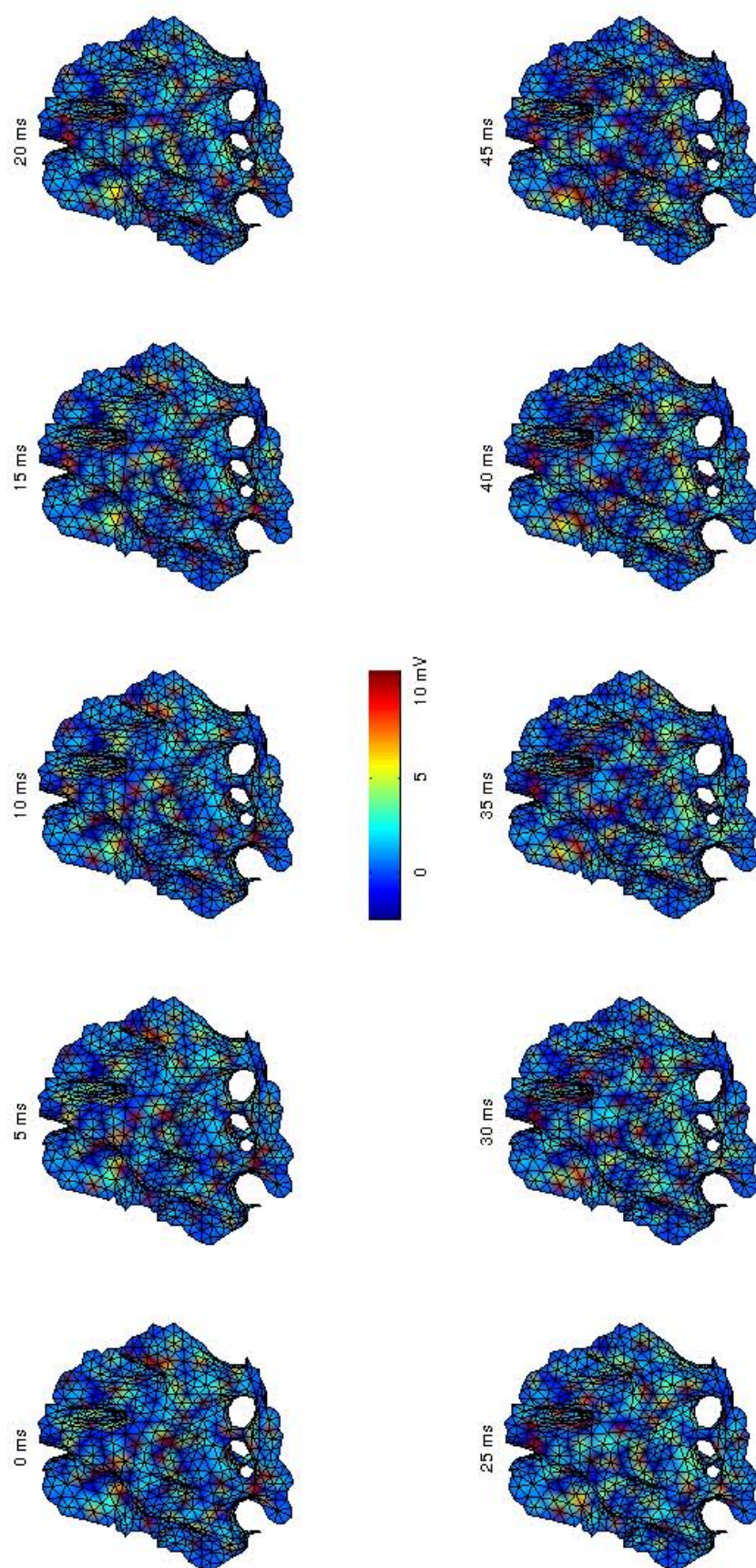


Figura 6.17: Secuencia temporal del potencial de membrana promedio para las poblaciones en el parche *MPA20*. Se muestran 10 instantes de tiempo consecutivos separados 5 ms entre sí. Puede observarse la génesis de espigas en toda la superficie del parche.

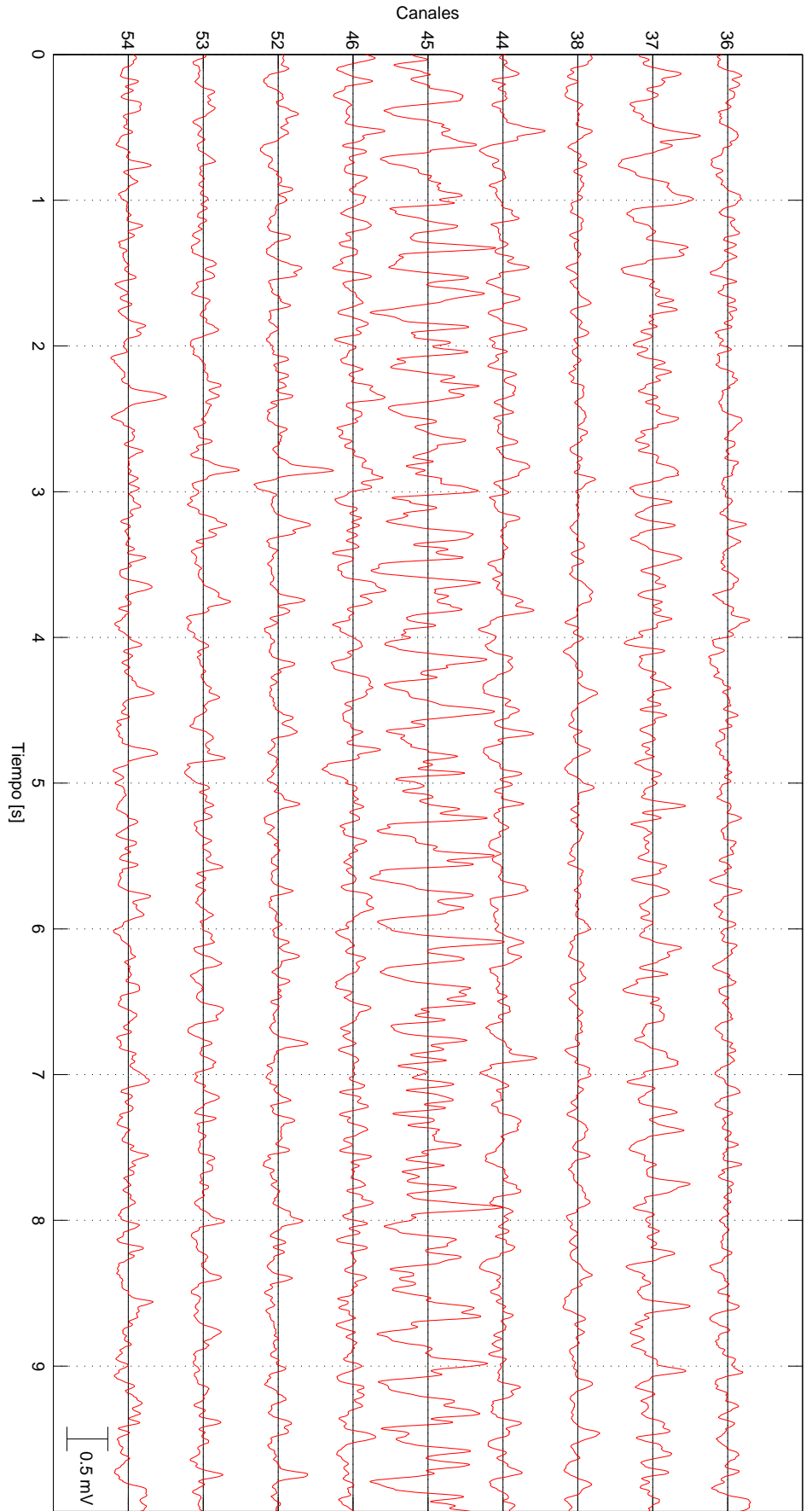


Figura 6.18: Registro de iEEG obtenido de la resolución del problema directo al considerar el modelo de poblaciones acopladas con $\sigma_W = 10 \text{ mm}$, i.e. *MPA10*. Los electrodos seleccionados corresponden a los más próximos al centro del parche (ver detalle en la figura 6.8).

6.6.3 Modelo de Poblaciones No Acopladas

Se simuló el potencial de membrana para MPNA consideraron 3 valores distintos de dispersión espacial para los pesos W_i , siendo $\sigma_W = 10 \text{ mm}$ para el parche MPNA10, $\sigma_W = 15 \text{ mm}$ para MPNA15 y $\sigma_W = 20 \text{ mm}$ para MPNA20. En los tres casos el radio del parche se estableció en $r_p = 30 \text{ mm}$, lo cual consideró un total de $P = 816$ poblaciones.

A diferencia de las simulaciones con MPA, el potencial de membrana de las poblaciones presenta espigas sincrónicas. En la figura 6.19 se observa el potencial de membrana de las poblaciones para MPNA15. Puede notarse como la actividad epileptógena disminuye al alejarse del centro del parche, para finalmente resultar en una actividad eléctrica normal en los bordes. Al observar los otros casos (figuras no incluidas) pudo notarse que la cantidad de poblaciones afectadas depende claramente del valor de σ_W . A modo de ejemplo, en la figura 6.20 se observa el potencial de membrana promedio de las poblaciones sobre la superficie cortical. Cada figura esta compuesta por 10 instantes de tiempo consecutivos separados 5 ms entre sí. Se puede observar que las poblaciones son sincrónicas en la descarga de espigas interictales a nivel global.

Procediendo de igual manera que en el caso MPA, se calculó el potencial en los electrodos de iEEG. En la figura 6.21 se puede observar el potencial medido en los electrodos que se encuentran por encima del parche generados por las poblaciones de MPNA15. Los resultados obtenidos con los otros parches son similares.

A diferencia del potencial de iEEG de los modelos MPA, los potenciales de MPNA poseen una amplitud aproximadamente 4 veces mayor. Esto se debe al sincronismo que existe entre las poblaciones en MPNA. En el caso de MPA las espigas se disparan en pequeños grupos locales, cancelándose entre si los efectos y por ende la amplitud del registro de iEEG es mucho menor.

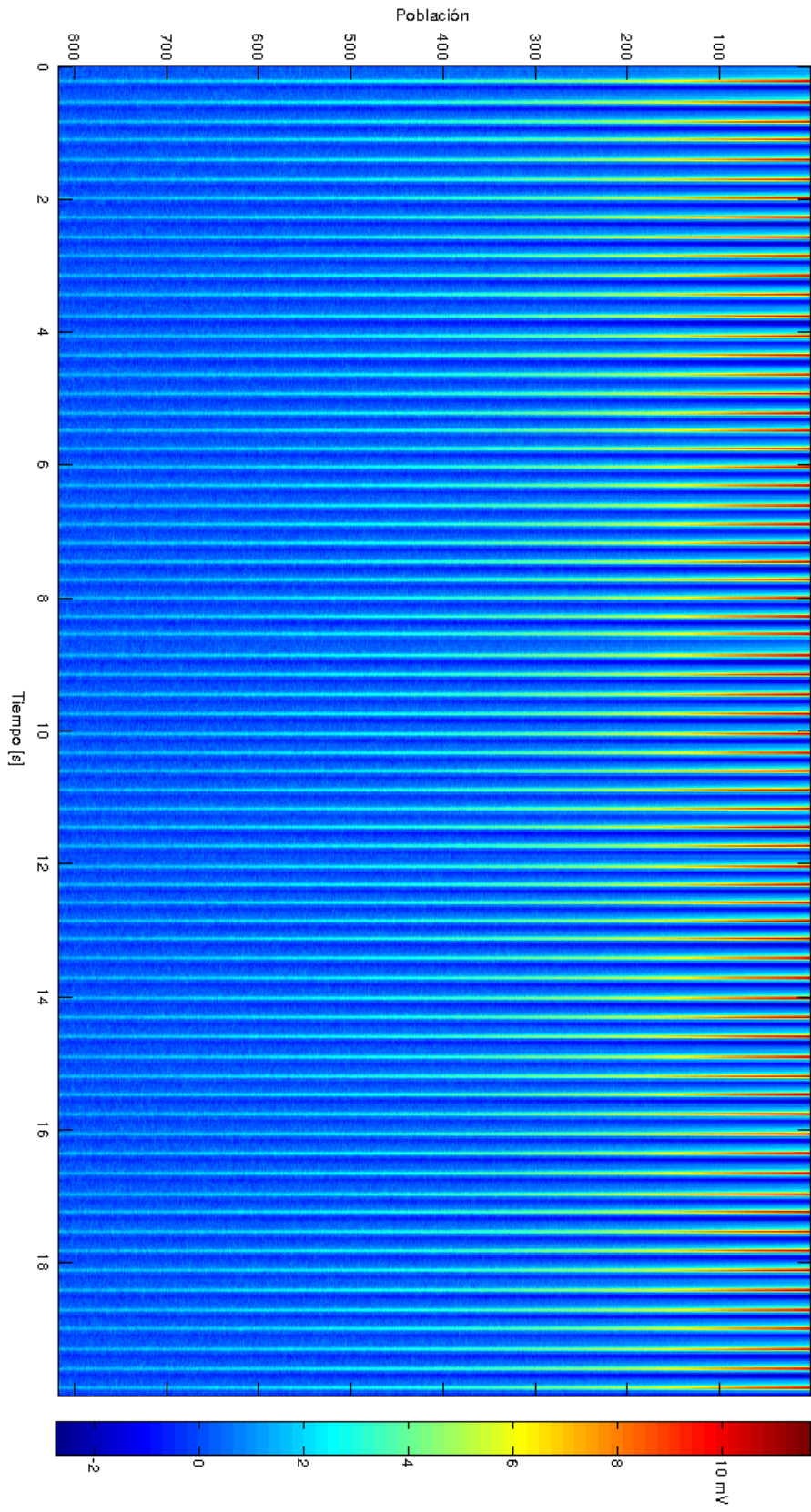


Figura 6.19: Potencial de membrana promedio para las poblaciones no acopladas considerando $\sigma_W = 15 \text{ mm}$, i.e. *MPNA15*. Cada fila representa el potencial de una población. Las filas están ordenadas según la distancia de la población al centro del parche. Puede observarse la propagación de la actividad eléctrica de forma sincrónica en el parche.

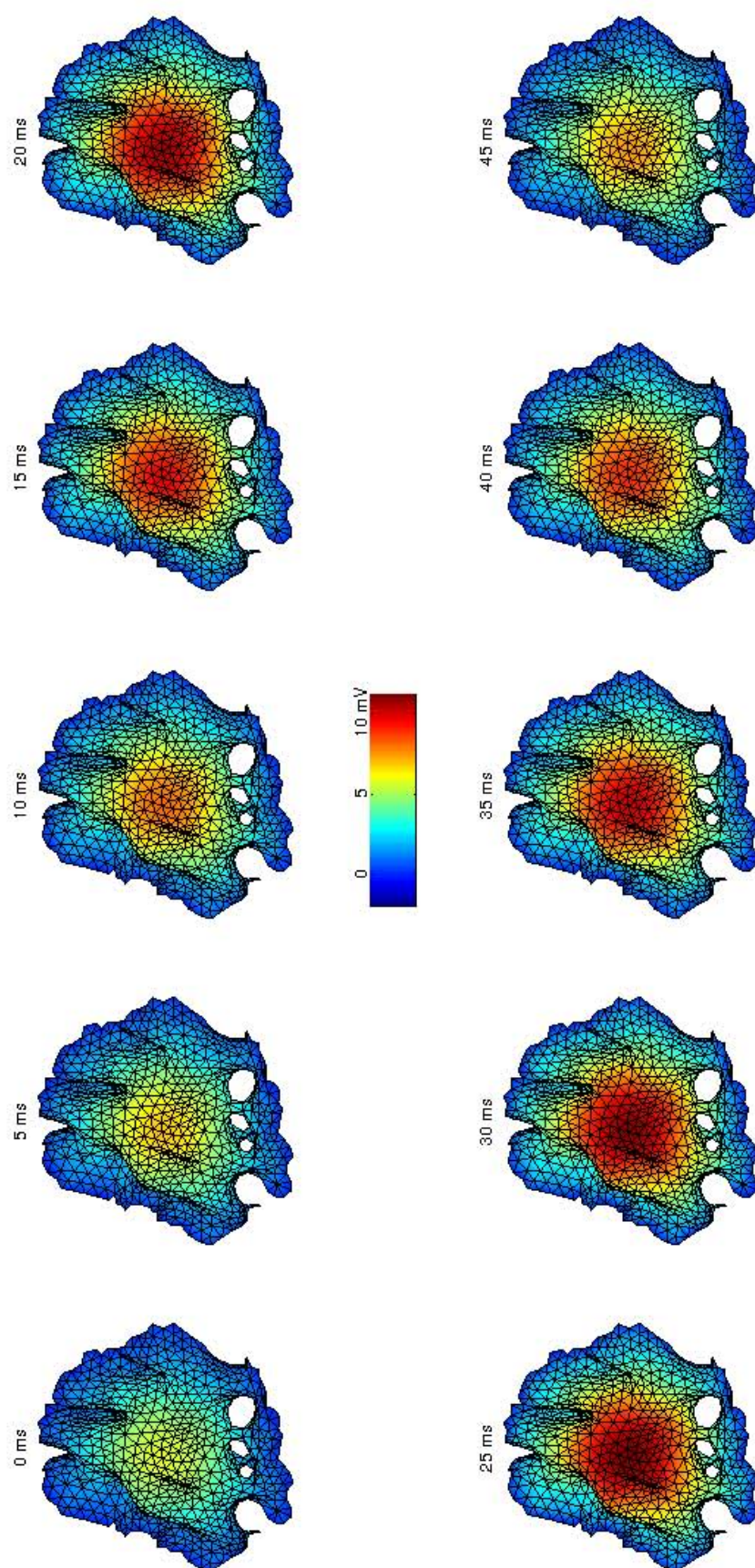


Figura 6.20: Secuencia temporal del potencial de membrana promedio en el parche MPNA15. Nótese el sincronismo temporal de las poblaciones.

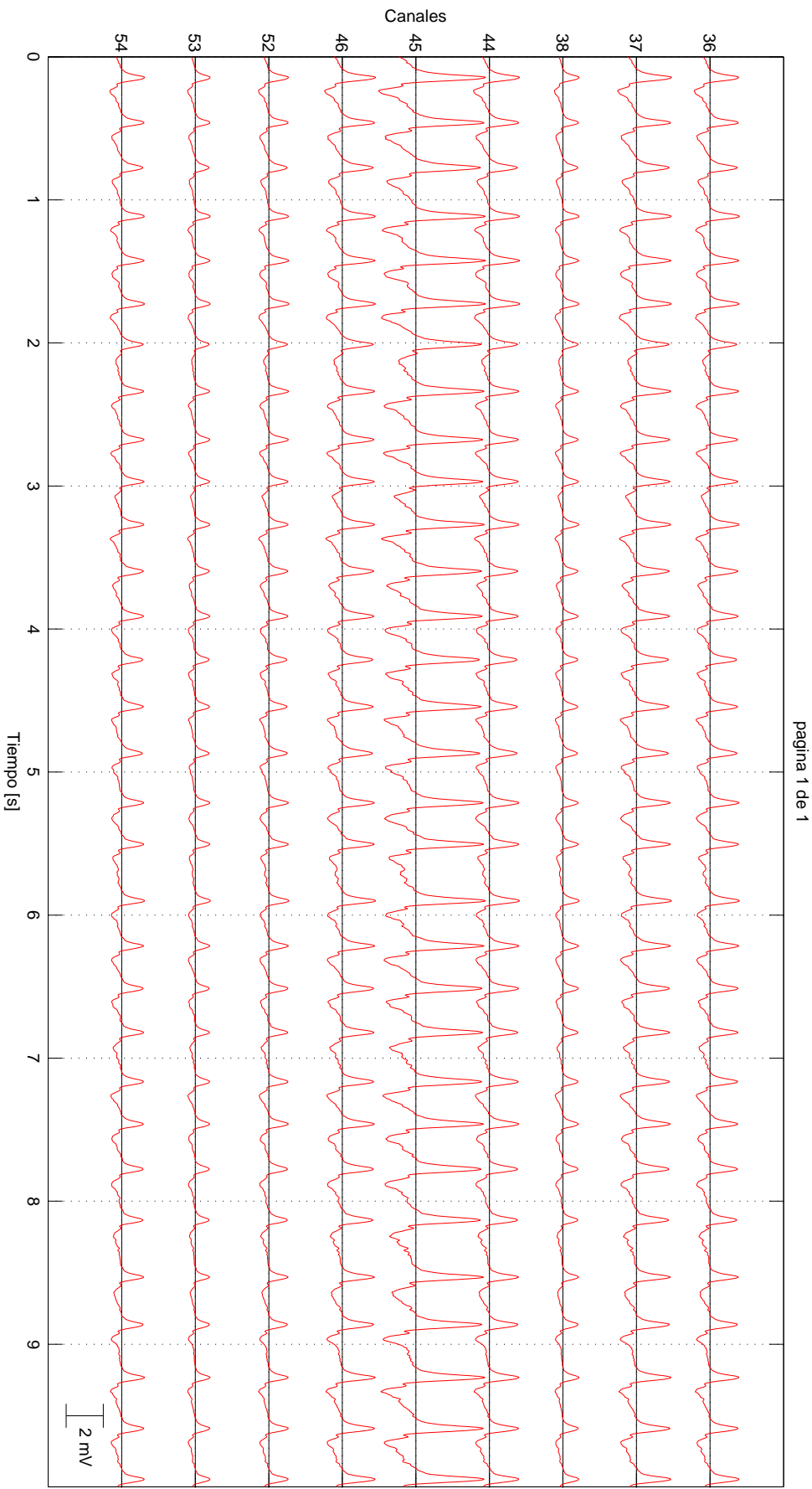


Figura 6.21: Registro de iEEG obtenido de la resolución del problema directo al considerar el modelo de poblaciones no acopladas MPN_{A15} con $\sigma_W = 15\text{ mm}$. Los electrodos seleccionados corresponden a los más próximos al centro del parche (ver detalle en la figura 6.8).

6.7 RESOLUCIÓN ESPACIAL DEL PROBLEMA INVERSO

En primer lugar, los datos de iEEG simulados fueron procesados con el objetivo para encontrar la distribución espacial de los generadores corticales que los producen. Así, el primer paso consistió en definir los instantes de tiempo para estimar las fuentes. Con ese objetivo se seleccionaron los picos máximos de las espigas interictales del canal de EEG que mayor amplitud presentó. En todos los casos fue el canal 45 ubicado sobre el centro de los parches. La cantidad de picos encontrados fue 63, 78 y 75 para los casos *MPA10*, *MPA15* y *MPA20*; y 62, 69 y 71 para *MPNA10*, *MPNA15* y *MPNA20*. Luego, se resolvió el problema inverso usando los algoritmos MNE y sLORETA descriptos en la sección 2.8.3. Para tener una mejor descripción de los resultados distribuidos se calculó el módulo promedio de los dipolos encontrados en MNE y se calculó la raíz cuadrada de SCPD en sLORETA. Así los resultados son comparables con el módulo promedio de cada uno de los ECDs simulados, i.e. la raíz cuadrada de la potencia promedio. Se tomaron estas medidas con el fin de tener una mejor representación de la actividad de las fuentes.

En la primera fila la figura 6.22 se observan las fuentes simuladas y en la segunda fila la solución MNE para los parches *MPA10*, *MPA15* y *MPA20*, columnas 1, 2 y 3 respectivamente. Puede apreciarse que la actividad de las fuentes simuladas se torna espacialmente más difusa al aumentar la constante de dispersión espacial epileptógena σ_W . Las soluciones de MNE se manifiestan de forma muy concentrada en el centro del parche y representan aproximadamente la dispersión de las fuentes simuladas. Las distancias euclidianas entre el pico máximo de activación y el centro del parche fueron 2,4 mm en todos los casos. En la 6.23 se observan los resultados de la localización de fuentes con sLORETA. La fila superior muestra una vista externa (o desde afuera del cerebro), de la superficie cortical, mientras que la fila inferior muestra una vista interna (o desde el interior del cerebro). Nótese que la solución para el caso de *MNA10* se presenta correctamente en el centro del parche, mientras que para los casos *MPA15* y *MPA20* el pico máximo se encuentra desplazado a una región más medial, específicamente en la parte superior del lóbulo temporal, sobre el surco lateral o fisura de Silvio. Las distancias entre el pico máximo de activación y el centro del parche fueron 4,6; 52,1 y 39,2 mm para *MPA10*, *MPA15* y *MPA20* respectivamente.

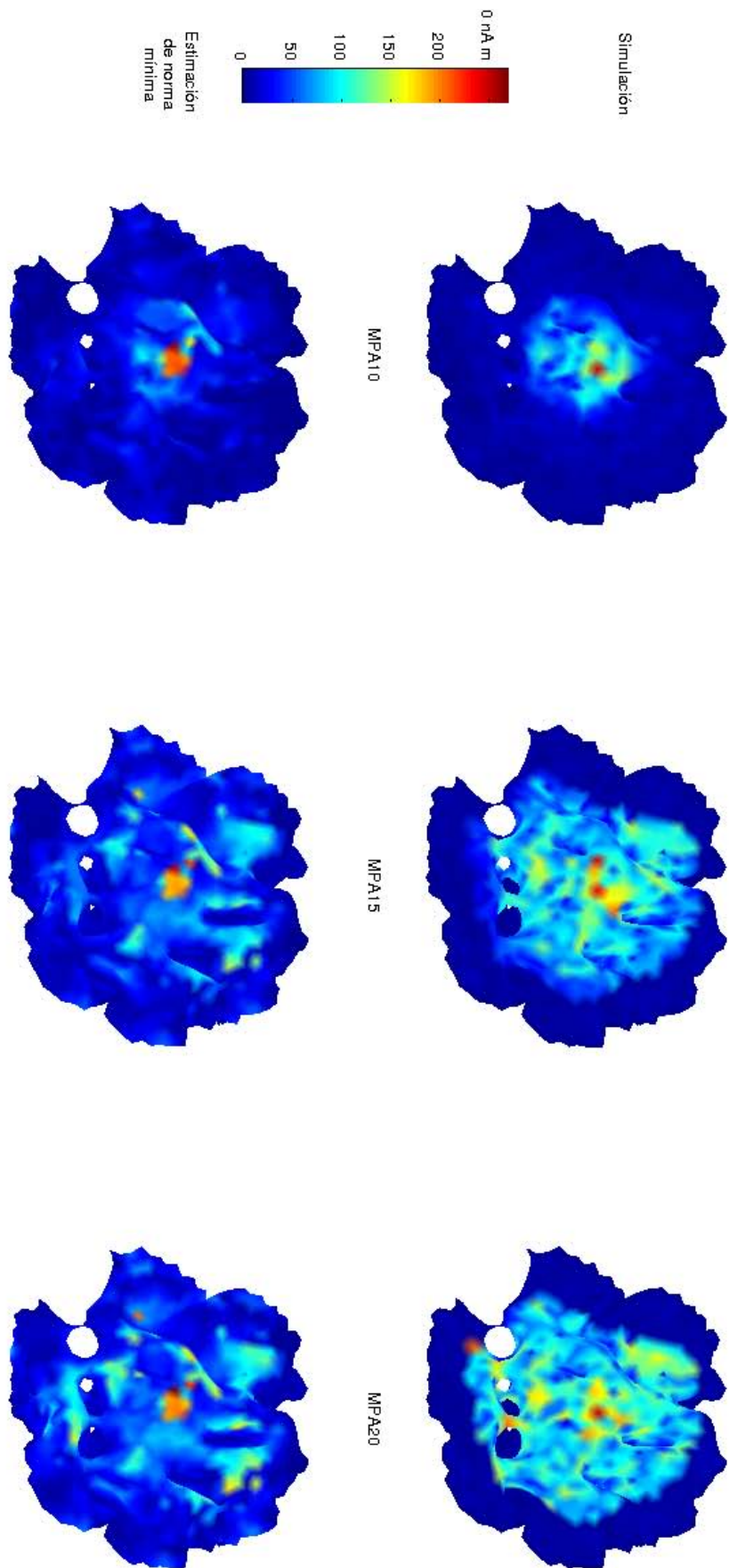


Figura 6.22: En la fila superior se observa el modulo promedio de las fuentes simuladas para los casos *MPA10*, *MPA15* y *MPA20*; columnas 1, 2 y 3 respectivamente. En la fila inferior pueden verse las soluciones con MNE para estas simulaciones. Nótese que la localización del máximo se mantiene en la zona central del parche.

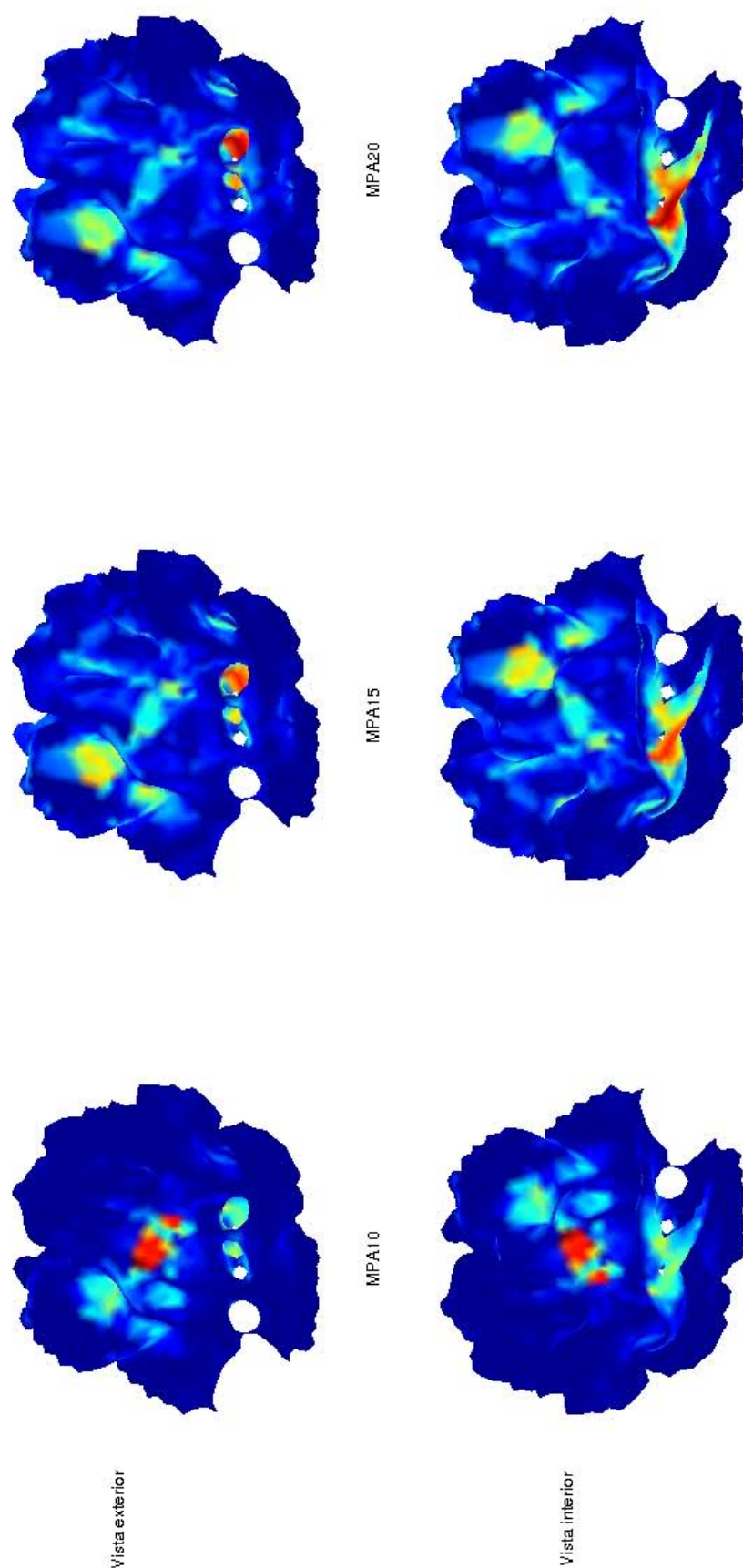


Figura 6.23: Estimación de sLORETA para los parches *MPA10*, *MPA15* y *MPA20*. La fila superior presenta una vista desde el exterior de la corteza, mientras que la fila inferior presenta una vista desde el interior de la misma. Puede apreciarse para *MPA10* que el máximo está localizado en la zona central del parche, mientras que para los otros dos casos corresponde a una región más medial del cerebro; en la parte superior del lóbulo temporal, sobre el surco lateral o fisura de Silvio.

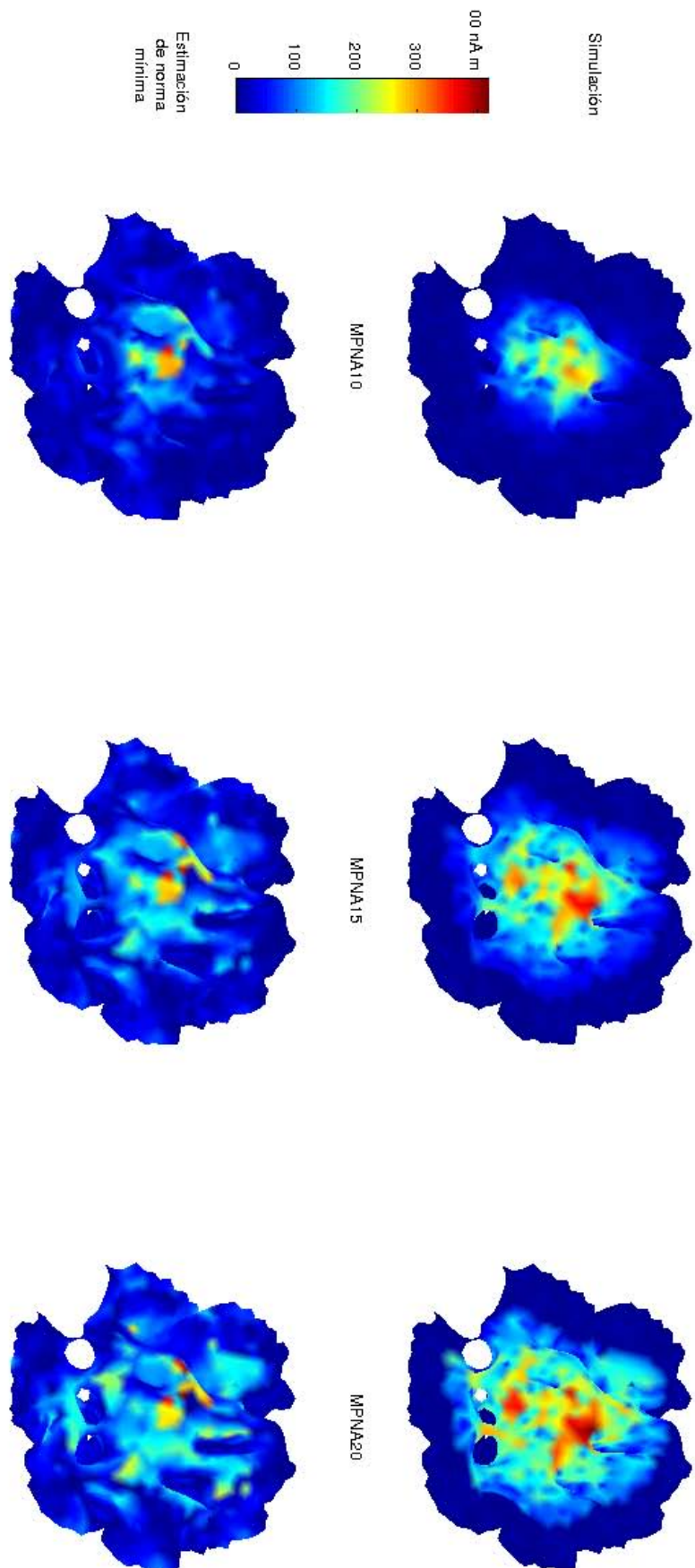


Figura 6.24: En la fila superior se presenta el modulo promedio de las fuentes simuladas para los casos *MPNA10*, *MPNA15* y *MPNA20*, columnas 1, 2 y 3 respectivamente. En la fila inferior pueden verse las soluciones con MNE para estas simulaciones. Nótese que la localización del máximo se mantiene en la zona central del parche y que la dispersión de la solución representa la zonas activas.

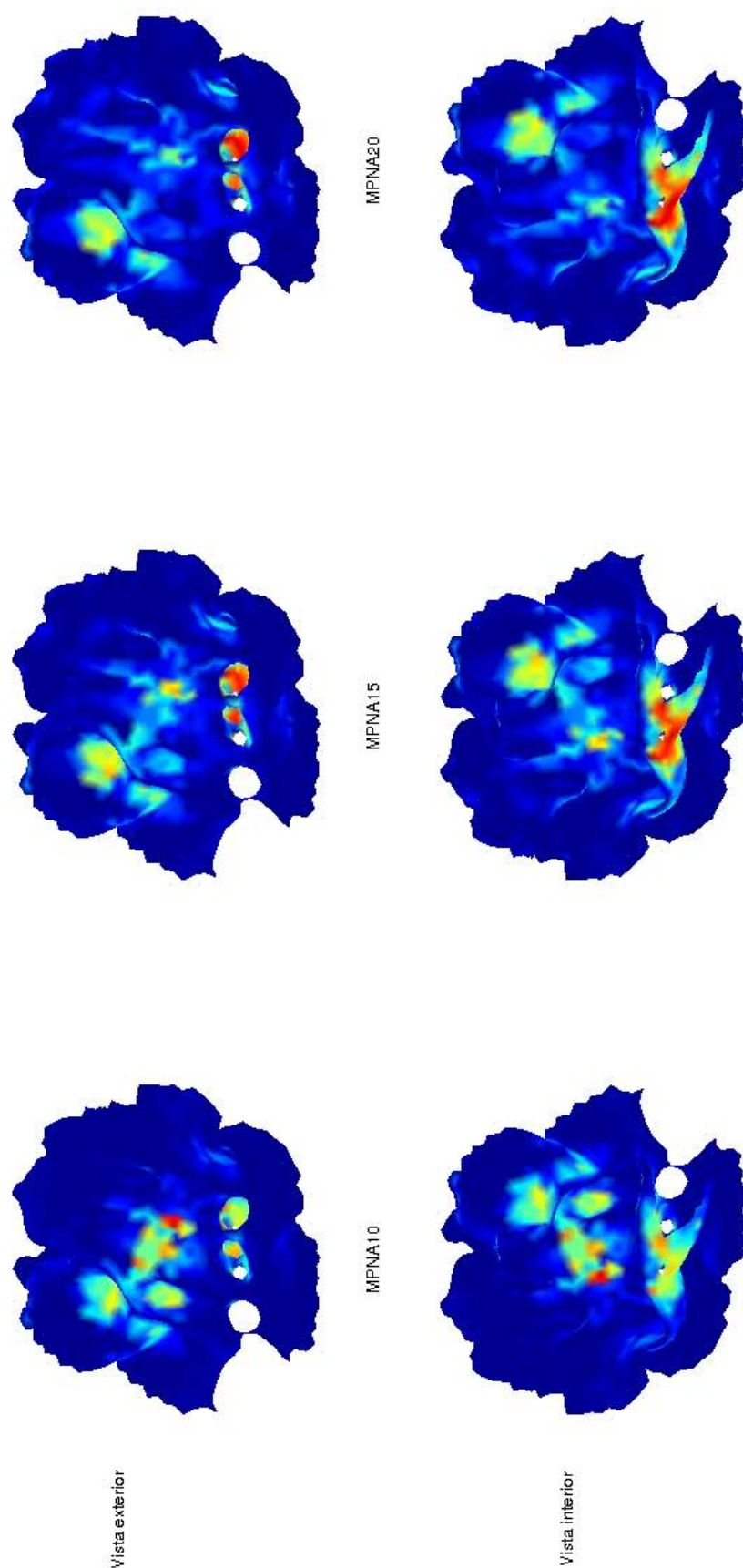


Figura 6.25: Estimación de sLORETA para los parches *MPNA10*, *MPNA15* y *MPNA20*. La fila superior presenta una vista desde el exterior de la corteza, mientras que la fila inferior presenta una vista desde el interior de la misma. Puede apreciarse que la solución para el parche *MPNA10* localiza el máximo en la zona central del parche, mientras que para los otros dos casos lo hace en la parte superior del lóbulo temporal, sobre el surco lateral o fisura de Silvio.

La figura 6.24 muestra en la primera fila el módulo promedio de las fuentes simuladas y en la segunda fila la solución MNE para los casos *MNPA10*, *MNPA15* y *MNPA20*; columnas 1, 2 y 3 respectivamente. La distribución de la actividad eléctrica interictal varía claramente su dispersión espacial al variar σ_W y, a diferencia del los casos con MPA, es mucho más notoria. Puede apreciarse al comparar las filas que la estimación con MNE mantiene su pico máximo en aproximadamente en el centro del parche y describe aproximadamente la distribución de la zona activa. Las distancias euclidianas del pico máximo localizado al centro del parche fueron 2,4 mm para *MNPA10* y 6,5 mm para *MNPA15* y *MNPA20*. Por otro lado, la figura 6.25 muestra los resultados de la localización utilizando el algoritmo sLORETA desde una vista externa en la fila superior y desde una vista interna en la fila inferior. Puede notarse que la fuente del parche *MNPA10* se encuentra correctamente localiza, mientras que las soluciones para los parches *MNPA15* y *MNPA20* tienen sus picos situados en el surco lateral y la distribución de las zonas activas claramente no refleja las fuentes simuladas. En este caso los picos de máxima activación se encontraron a 17,1 mm del centro del parche para el caso *MNPA10* y a 39,2 mm para los casos *MNPA15* y *MNPA20*.

Por último, se estudió la reconstrucción espacial de una pequeña fuente, considerando un parche de radio $r_P = 20\text{ mm}$ y una constante de dispersión espacial epileptógena $\sigma_W = 5\text{ mm}$. Esta simulación fue realizada con el objetivo de corroborar el comportamiento de los algoritmos de localización en fuentes más concentradas. Los resultados se muestran en la figura 6.26. La fila superior muestra una vista superior del parche y la fila inferior una vista interior. La primera columna denota la distribución altamente concentrada de la fuente simulada. La segunda columna muestra las solución MNE y la tercera columna la solución obtenida con sLORETA. Puede observarse que ambas soluciones están localizadas principalmente en la ubicación central del parche, presentando sLORETA una respuesta más distribuida. Al comparar estos resultados con los anteriores puede notarse una tendencia en sLORETA a localizar con mayor exactitud al disminuir el tamaño de la región activa o epileptógena.

6.8 RESOLUCIÓN TEMPORAL DEL PROBLEMA INVERSO

Con el objetivo de estudiar la resolución temporal del problema inverso se aplicaron los algoritmos MNE y sLORETA a todo el registro temporal de iEEG generado los parches MPA y MPNA. Siendo esta la primer instancia de evaluación, se consideró solo la reconstrucción temporal en la ubicación central del parche. En la figura 6.27 se observa la resolución para los parches *MPA10*,

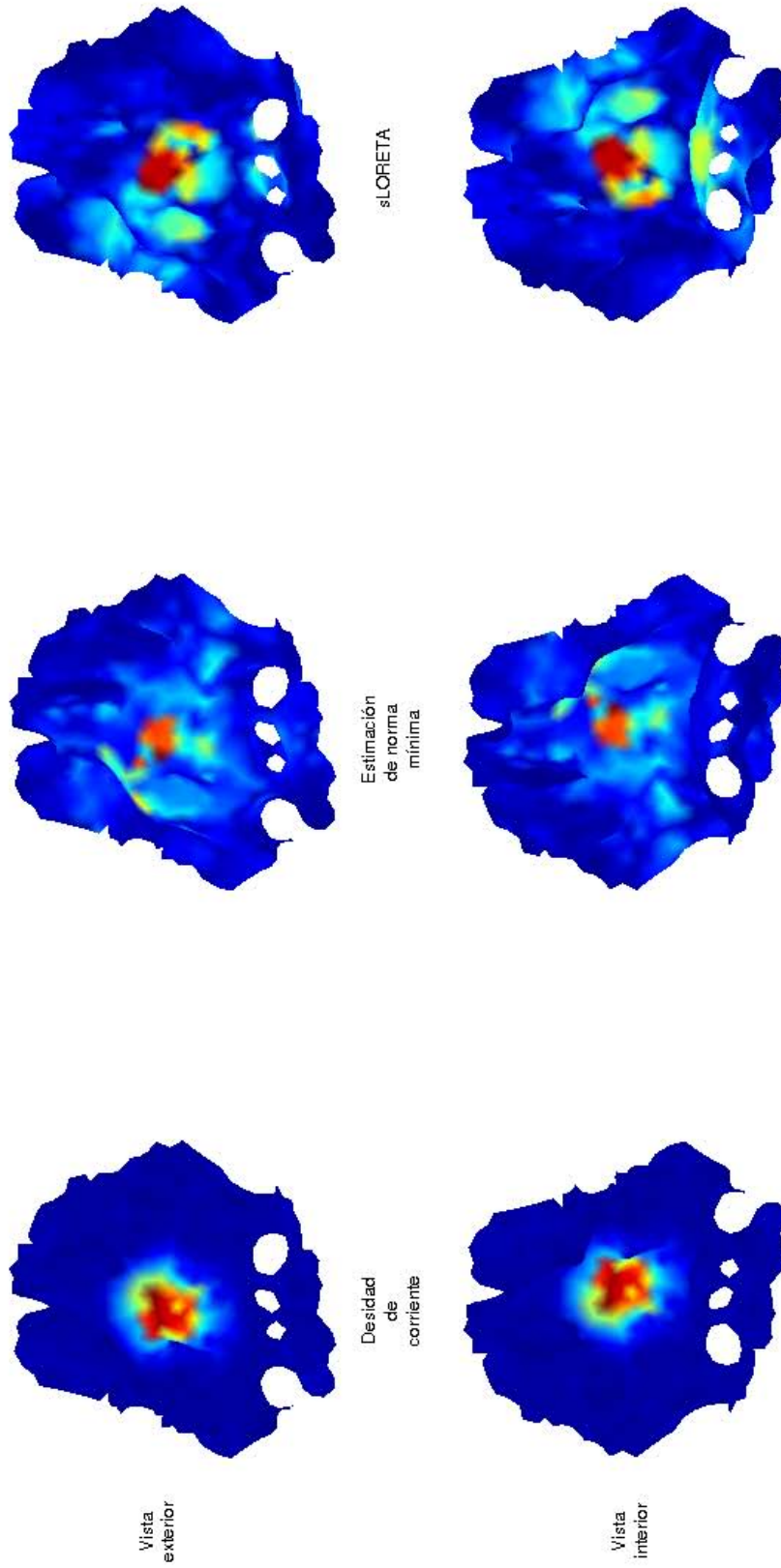


Figura 6.26: Simulación y localización del parche MPNA considerando una dispersión $\sigma_W = 5 \text{ mm}$. La fila superior presenta una vista desde el exterior de la corteza, mientras que la fila inferior presenta una vista desde el interior de la misma. La primera columna presenta el módulo promedio de densidad de corriente de las fuentes simuladas, la segunda columna la solución MNE y la tercera columna la solución sLORETA. Puede notarse que la ubicación del máximo en ambos métodos de localización se mantiene aproximadamente en la región central del parche. A su vez, sLORETA presenta una mayor dispersión que MNE.

MPA15 y MPA20 en las filas 1, 2 y 3 respectivamente. Se denotan 3 trazados distintos en cada situación, potencial de membrana en la población central del parche $V_m^1(t)$, el potencial medido en el canal 45 de iEEG (el más cercano a la población) y la solución obtenida por MNE. Los trazados fueron normalizados de 0 a 1 para hacer más sencilla la comparación. No se muestra en resultado obtenido por sLORETA, dado que es idéntico al obtenido por MNE a excepción de un factor de escala, dado por la estandarización (ver sección 2.8.3). Puede notarse claramente que la reconstrucción temporal de la fuente esta correlacionada con el trazado del canal 45 de iEEG y no el potencial de membrana de la población central. Al realizar el mismo cálculo en los parches MPNA se encontró que los tres trazados no presentan diferencias apreciables entre si, por lo cual no se muestra la imagen.

6.9 DISCUSIÓN

En este capítulo se propusieron dos modelos de parche constituidos con fuentes epileptógenas fisiológicamente plausibles, en uno considerando acoplamientos entre poblaciones y en el otro no. Luego se resolvió el problema directo en un modelo realista de cabeza y por último se evaluó la reconstrucción espacio-temporal de las fuentes.

En la primera simulación realizada, con poblaciones acopladas pasivas, pudo constatarse la estabilidad del modelo propuesto considerando un gran número de poblaciones con acoplamientos que se atenúan con la distancia entre estas. Se observó también el efecto de los bordes del parche sobre la matriz de conectividad (figura 6.9), generando acoplamientos más intensos entre las poblaciones en regiones marginales. Este efecto es no deseado y deben plantearse alternativas que lo mitiguen.

Las simulaciones con el modelo de poblaciones acopladas epileptógenas mostraron un comportamiento interesante. La variación de la constante de dispersión espacial epileptógena σ_W permitió considerar parches de distintas dimensiones donde la actividad epileptiforme se distribuyó de forma pareja con mayor intensidad en el centro del parche (figuras 6.12, 6.13 y 6.14). La presencia de espigas interictales se restringió a eventos locales de grupos reducidos de poblaciones circundantes (figuras 6.15, 6.16 y 6.17). Se pudo observar el efecto de la constante de dispersión espacial de conectividad σ_K en la matriz de conectividad al comparar la figura 6.9 con la figura 6.11a). Se observa que las poblaciones del centro del parche presentaron una conectividad aumentada respecto a la conectividad observada en el parche de poblaciones acopladas pasivas. Al comparar el efecto de aumentar la dispersión espacial de conectividad, se encontró que la

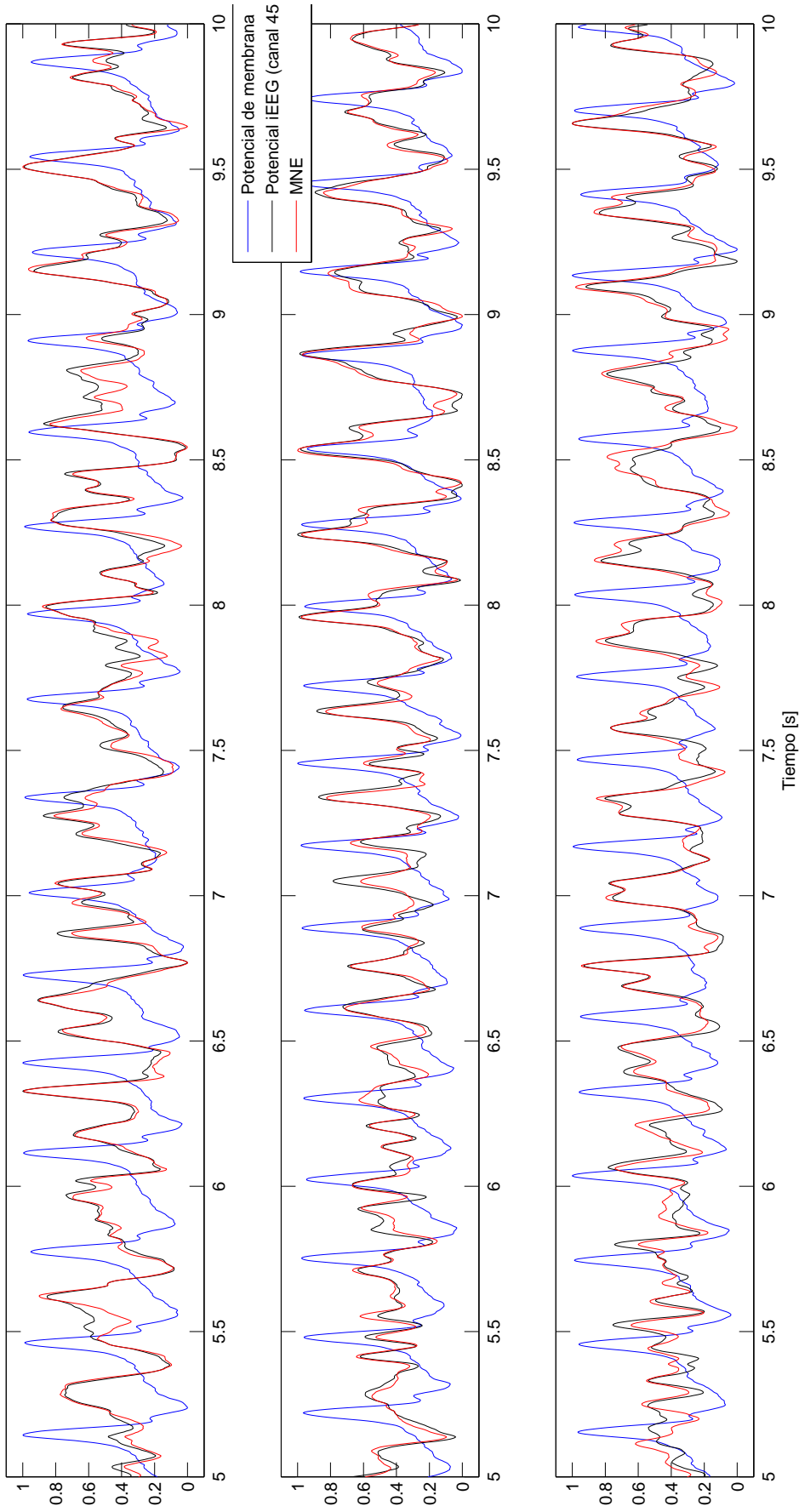


Figura 6.27: Evolución temporal del potencial de membrana en la población central del parche $V_m^1(t)$ (en azul); potencial medido en el canal 45 de iEEG (en negro), el más cercano a la población; y estimación de norma mínima de la actividad (en rojo) para la población central. La primera fila corresponde al parche *MPA10*, la segunda a *MPA15* y la tercera a *MPA20*. En los tres casos la reconstrucción temporal de MNE esta correlacionada al potencial en el electrodo 45 y no al potencial me membrana. Solo en ciertas ocasiones los tres trazados se sincronizan.

conectividad disminuye proporcionalmente desde poblaciones centrales y aumenta desde poblaciones a una distancia intermedia del centro del parche (ver figura 6.11b)). El potencial de iEEG reconstruido presentó una gran cantidad de espigas interictales, donde se observa la superposición de la actividad proveniente de subgrupos de poblaciones produciendo espigas interictales con distinta fase entre sí (ver figura 6.18). En algunos segmentos de tiempo la actividad cortical se pone en fase produciendo grandes espigas en iEEG mientras que en otros casos se desfasan atenuándose entre sí y produciendo espigas menores en el registro de iEEG.

Al simular con el modelo de poblaciones no acopladas los resultados fueron distintos. La constante de dispersión espacial epileptógena σ_W permitió controlar el tamaño de la región epileptógena claramente, sin embargo en este caso las poblaciones responsables de la generación de espigas interictales se sincronizaron globalmente como se observa en las figuras 6.19 y 6.20. La resolución del problema directo dio lugar a un registro de iEEG donde la actividad interictal se encuentra claramente sincronizada en todos los canales (ver figura 6.21), de forma superior a la observada en registros reales.

Debemos considerar en este punto el trabajo realizado por [Cosandier-Rimélé et al. \(2007\)](#). Los autores realizan distintas simulaciones utilizando parches de poblaciones neuronales de distintos tamaños (1 a 40 cm²) para generar espigas interictales. Con este objetivo se incrementa el acoplamiento entre las poblaciones del parche hasta la presencia de actividad epileptógena. Debe notarse que la conectividad entre todas las poblaciones es idéntica, y no contempla la distancia entre estas. El modelo planteado tampoco considera un aumento o disminución de la ganancia del lazo excitatorio o inhibitorio respectivamente para la generación de espigas interictales.

En una línea similar, [Cosandier-Rimélé et al. \(2008\)](#) estudian la influencia en el problema directo de EEG e iEEG de la ubicación, extensión y sincronización de los parches de poblaciones neuronales epileptógenas. En este trabajo los autores plantean dos modelos de parche: i) considerando a todas las poblaciones sincronizadas entre sí, i.e. estas presentan la misma actividad eléctrica o la misma evolución temporal replicada; ii) solo un porcentaje de las poblaciones está sincronizada mientras el resto presenta actividad normal. En ninguno de los dos casos los autores plantean modelos de conectividad entre las poblaciones. Se observa en los resultados que un aumento en el porcentaje de sincronismo entre las poblaciones implica un aumento en la SNR de las espigas interictales. Si bien, en el trabajo presentado por [Sotero et al. \(2007\)](#) sobre la generación de ritmos cerebrales se considera la conectividad entre poblaciones locales dependiente

de la distancia entre las mismas, en el modelo aquí presentado de poblaciones acopladas es un punto innovador en la simulación de actividad interictal. Dado que la cantidad de factores que participan y se superponen en el desarrollo de la ZE, resulta coherente proponer un modelo del tipo e^{-d^2/σ^2} que explique la variación tanto en la excitabilidad como en la conectividad.

Estudios de conectividad entre regiones corticales indican que la probabilidad de conexión entre estas decae con el aumento de la distancia (He et al., 2007; Iturria-Medina et al., 2008). Por ejemplo en He et al. (2007) se plantea que esta probabilidad depende de la la distancia d entre poblaciones de la forma $P(d) \sim d^{0,33}e^{d/35,2}$, para distancias mayores a 35 mm. A su vez, si se consideran extrapolables al cerebro humano los trabajos realizados por Hellwig (2000) en la corteza visual de ratas, donde la conectividad local entre poblaciones decae de forma Gaussiana con la distancia, podemos aceptar el modelo de conectividad local de tipo e^{-d^2/σ^2} planteado en este capítulo como fisiológicamente plausible.

Otro de los elementos considerados en el modelo es que la conectividad entre poblaciones epileptógenas podría ser variable dentro del parche, y mayor que la característica de las poblaciones pasivas. Esta hipótesis se apoya en el resultado de los trabajos de conectividad funcional en pacientes con epilepsia (Bettus et al., 2008; Liao et al., 2010). A su vez, el estudio histológico del hipocampo en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal indicó que el tejido presenta un incremento en la conexiones laterales y apoya la hipótesis de una conectividad aumentada (Lehmann et al., 2000). Sin embargo, esta modelización es más tentativa que las anteriores, dado que la proporción en que es aumentada esta conectividad a nivel local es relativamente incierta y podría variar ampliamente entre regiones.

Adicionalmente, debemos considerar que la inclusión dentro del modelo de conectividad, de conexiones largas hacia otras regiones de corteza o hacia el tálamo le daría al modelo un mayor realismo. Este tipo de información podría incluirse en modelos individuales a partir de imágenes de tensor de difusión en MRI o para casos generales en un futuro cercano del Human Connectome Project (Sporns et al., 2005; Van Essen y Ugurbil, 2012).

Por otro lado, en lo que respecta a la reconstrucción espacial de las fuentes de las fuentes, se observó que los algoritmos MNE y sLORETA presentan comportamientos distintos especialmente al aumentar el tamaño de las fuentes. El algoritmo MNE localizó correctamente el centro del parche en todas la simulaciones realizadas con una distancia máxima en la estimación del pico de activación respecto al centro del parche de 6,5 mm (ver figuras 6.22 y 6.24). A su vez, representó adecuadamente la distribución de actividad cortical de los parches simulados. La utilización de

sLORETA presentó errores en la localización de las fuentes, especialmente en los casos con dispersión σ_W de 15 y 20 mm (ver figuras 6.23 y 6.25). Para corroborar este comportamiento se simuló una fuente más pequeña que las anteriores, con $\sigma_W = 5\text{ mm}$ donde se apreció la correcta localización con sLORETA, y también con MNE (ver figura 6.26).

En el reciente trabajo de presentado por [Cho et al. \(2011\)](#), los autores simulan fuentes dipolares uniformemente distribuidas en parches de distintos radios, entre 10 y 60 mm, y en diferentes ubicaciones. Consideran que la intensidad de la fuentes disminuye como la distancia geodésica al centro del parche, pero no consideran la dinámica espacial ni temporal de los modelos de poblaciones. Luego, las señales de iEEG son contaminadas con ruido blanco Gaussiano y se resuelve el problema inverso con 4 algoritmos diferentes, MNE, LORETA, sLORETA y L_p -norm ([Grech et al., 2008](#)). Los autores describen que para radios de parche menores a 20 mm todos los algoritmos se comportaron correctamente, pero en general la precisión decae al crecer el tamaño del parche. En particular, cuando el parche se ubica debajo de la grilla de electrodos, la solución de sLORETA contiene al parche cuando el radio de este es menor a 20 mm, pero se desplaza a otras ubicaciones a medida que el tamaño del parche aumenta. Por otro lado MNE mantiene la ubicación del pico máximo dentro del parche hasta los 50 mm de radio y presenta los mejores resultados de los 4 algoritmos evaluados. Los resultados obtenidos en este trabajo concuerdan ampliamente con los obtenidos en este capítulo de la tesis.

Por otro lado, [Dümpelmann et al. \(2011\)](#) estudian la localización de fuentes dipolares formando parches en dos regiones distintas de la corteza utilizando sLORETA. Las fuentes incrementan linealmente su tamaño hasta llegar a un máximo 43 dipolos vecinos en una grilla de 7 mm de lado y luego decrece linealmente. El espacio de soluciones considerado, a diferencia del presentado en éste capítulo, fue todo el volumen cerebral. Luego, la localización de las fuentes fue exitosa, encontrándose el máximo de la solución de sLORETA a 7 mm del centro del parche. Las diferencias entre los resultados obtenidos en esta tesis y los presentados por [Dümpelmann et al. \(2011\)](#) podrían deberse al espacio de soluciones planteado y al modelo poco realista de fuente utilizado por los últimos.

Debemos notar que tanto las simulaciones realizadas en esta tesis, como los trabajos realizado por [Cho et al. \(2011\)](#); [Dümpelmann et al. \(2011\)](#) no consideran la influencia de la grilla en la reconstrucción de los potenciales. Los resultados obtenidos por [Beltrachini \(2012\)](#) muestran claramente que deberían de ser considerados ya que influyen en los resultados. Este tipo de consideraciones será tenida en cuenta en trabajos futuros.

Por su parte, la reconstrucción temporal de las fuentes por medio de MNE y sLORETA evidenció en todos los casos la correlación de la estimación de la actividad temporal con el potencial medido en iEEG (ver figura 6.27). Este comportamiento no resulta sorprendente. Es sabido que estos algoritmos presentan soluciones suaves espacialmente, reflejando el comportamiento grupal de la fuente, y el iEEG también representa el comportamiento global de las fuentes subyacentes, por lo cual estas señales son propensas a ser similares. En el mismo sentido, en el trabajo de Dümpelmann et al. (2011) se estima correctamente la evolución temporal de la fuente descrita en el párrafo anterior.

6.10 CONCLUSIONES

En este capítulo se ha presentado un modelo de poblaciones acopladas considerando la distancia entre estas para la descripción espacial y temporal de redes neuronales epileptógenas. Este modelo es de gran utilidad ya que permite variar los parámetros de conectividad y excitabilidad para la generación regiones de corteza epileptógena de diversas características, teniendo así una visión más realista de la influencia de los mismos en las complejas redes neuronales.

Por otro lado, se ha evaluado la reconstrucción espacial y temporal de estos parches y se ha demostrado que el modelo de fuente influye claramente en las reconstrucciones obtenidas por los algoritmos sLORETA y MNE, tanto espacial como temporalmente. Esto nos plantea el desafío de incluir restricciones de tipo fisiológicas en los algoritmos que desarrollemos en el futuro.

CONCLUSIONES

Se abordaron tres tópicos relacionados entre sí, con un eje central, la ubicación de fuentes de actividad cerebral a partir de registros de potencial eléctrico. A continuación se repasan los aportes más relevantes y se describen posibles desarrollos a futuro que derivan de cada uno de ellos.

Como primer problema se estudió la asociación de displasias corticales focales (FCD) visibles en imágenes de resonancia magnética (MRI) con la ubicación dipolos equivalentes de corriente (ECD) a partir de de espigas interictales (IIS) individuales. Se estudiaron 11 pacientes y se logró caracterizar la asociación con distintas medidas que describen la ubicación de los ECDs en relación a la lesión visible. Los resultados sugieren que la FCD y el tejido circundante son epileptógenos, siendo concordantes con los obtenidos por otros autores utilizando diferentes técnicas. Esta metodología resulta un valioso recurso para la delimitación de la ZE, esencial en los pacientes con indicación de cirugía resectiva de la epilepsia. Esta técnica podría aplicarse al estudio de otras patologías asociadas a la epilepsia.

En este mismo grupo de pacientes, los resultados de la localización no invasiva de la ZI se pueden validar con los datos de los registros invasivos, y con el resultado de la cirugía. Si el paciente no presenta mas crisis, significa que se eliminó la ZE y los datos de la anatomía patológica de la pieza quirúrgica dan información de las características del tejido extirpado.

Por último, la utilización de modelos de cabeza realistas y el planteo de modelos de fuentes tipo parches de pocos parámetros podría permitir una mejor caracterización de la ZI en relación a la lesión visible en MRI.

Como segundo problema se estudió la modelización de fuentes de actividad cerebral con modelos de fuentes concentradas y con modelos de fuentes distribuidas. Se consideró la localización del componente N170 en un estudio de potenciales relacionados con eventos (ERP) cuando el estímulo son caras, palabras, o caras y palabras en un grupo de sujetos control y en pacientes con trastorno por déficit atencional con hiperactividad (ADHD). Se consideraron dos modelos de cabeza, uno de capas esféricas simples y uno realista. Se propuso un *Índice de activación de zonas anatómicas corticales* (AI) basado en los resultados del análisis de fuentes distribuidas y en un atlas anatómico probabilístico de segmentación cortical. Este índice permite una descripción más clara de las zonas de activación en soluciones distribuidas. En

el análisis de fuentes concentradas se halló que la localización depende fuertemente del modelo de cabeza elegido, por lo que se recomienda el uso de un modelo realista en estas situaciones. En el análisis de fuentes distribuidas, el AI demostró ser una medida robusta para la descripción de las fuentes activas frente a los distintos modelos de cabeza, por lo cual se recomienda su uso. Por último utilizando el análisis con fuentes distribuidas y el modelo realista se reportó la mejor localización según nuestros criterios de las fuentes responsables de la generación del componente N170 para el procesamiento de caras. El resultado es concordante con algunos estudios previos de la misma y de otras modalidades.

Se continuará mejorando el AI planteando modelos de cabeza que consideren la descripción estadística de las regiones corticales y así mantener una proporción más uniforme de la presencia de las distintas regiones en el modelo.

Asimismo, el uso de tests no paramétricos para establecer el umbral de las regiones activas según el AI, como también considerar la función de dispersión puntual (PSF) en el diseño de test permitiría discernir en términos estadísticos las regiones corticales que son significativamente activas y las que no.

Como tercer tópico se abordó la utilización de modelos parches corticales compuestos por poblaciones neuronales fisiológicamente plausibles contemplando la conectividad local entre las distintas poblaciones para la generación de focos epileptógenos. Se propusieron dos modelos de parche cortical distintos, uno considerando el acoplamiento entre poblaciones en función de la distancia (MPA) y otro no considerándolo (MPNA). En los parches MPA se considera una constante de dispersión espacial epileptógena para la caracterización de la actividad epileptógena en cada población, así como también una constante de dispersión espacial de conectividad entre poblaciones locales dependiente de la distancia entre las poblaciones y de su nivel de actividad epileptógena. Así, este modelo cobra un gran realismo. Se realizaron diversas simulaciones con ambos modelos considerando distintos tamaños de focos epileptógenos. Los resultados permitieron observar la influencia de la conectividad local en la generación de espigas interictales en los parches, así como también la influencia en los potenciales intracraneales simulados. Luego se evaluó la reconstrucción espacial y temporal de las fuentes utilizando los algoritmos de estimación de norma mínima (MNE) y sLORETA. La reconstrucción espacial fue superior utilizando MNE en los casos de parches de radio mayor a 10 mm. Por su parte, la reconstrucción temporal se mostró correlacionada en todos los casos con la señal registrada en el registro de iEEG y no con las señales temporales de las poblaciones.

El uso de estos modelos fisiológicamente plausibles nos ayudan a comprender con mayor detalle la organización de las redes neuronales que subyacen en las observaciones de registros invasivos en pacientes con epilepsia, así como también puede extrapolarse a registros no invasivos.

El avance de esta última línea es de gran interés, dado que resulta de mucha utilidad poder estimar los parámetros que caracterizan espacial y temporalmente a las redes epileptógenas; especialmente a partir de registros de las distintas variantes de EEG. Así, un modelo más completo aun que el presentado en esta tesis, o con menor incerteza en sus parámetros, brindará información más precisa. Entre las distintas mejoras al modelo se encuentra la inclusión de conectividad entre poblaciones corticales lejanas, posiblemente a partir de imágenes de tensor de difusión o a partir de bases de datos disponibles. Podrían incluirse también estructuras internas del cerebro, como por ejemplo el tálamo. Esto permitiría simular la generación de crisis epilépticas y su propagación hacia otras regiones, incluyendo la generalización. Por otra parte deben plantearse modelos fisiológicos para la finalización de las crisis.

Otro aspecto a explorar sería considerar el retardo temporal asociado a la distancia entre poblaciones en la conectividad entre estas. Esto podría tener grandes influencias sobre la sincronización entre las poblaciones.

Una de las líneas de mayor interés, es la consideración de la dinámica espacio-temporal de las poblaciones neuronales como restricciones a las soluciones del problema inverso.

Finalmente, cabe decir que el cerebro humano ha sido uno de los órganos más enigmáticos y más interesantes de estudiar a lo largo de la historia y, por lo visto, lo seguirá siendo por mucho tiempo más.

BIBLIOGRAFÍA

- Akaike, H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 19(6):716–723, 1974.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.)*. Amer Psychiatric Pub, 2000.
- Aubert, S, Wendling, F, Regis, J, McGonigal, A, Figarella-Branger, D, Peragut, Jc, Girard, N, Chauvel, P, y Bartolomei, F. Local and remote epileptogenicity in focal cortical dysplasias and neurodevelopmental tumours. *Brain : a journal of neurology*, 132(Pt 11):3072–86, 2009.
- Baert, L, Knauth, G, y Sartor, H. *Clinical Functional MRI*. Springer Berlin Heidelberg New York, 2007.
- Barkovich, AJ, Kuzniecky, RI, Dobyns, WB, Jackson, GD, Becker, LE, y Evrard, P. A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics*, 27(2):59–63, 1996.
- Barkovich, AJ, Kuzniecky, RI, Jackson, GD, Guerrini, R, y Dobyns, WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology*, 65(12):1873–87, 2005.
- Bassett, DS y Bullmore, E. Small-world brain networks. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 12(6):512–23, 2006.
- Bast, T, Boppel, T, Rupp, A, Harting, I, Hoechstetter, K, Fauser, S, Schulze-Bonhage, A, Rating, D, y Scherg, M. Noninvasive source localization of interictal EEG spikes: effects of signal-to-noise ratio and averaging. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, 23(6):487–97, 2006.
- Bast, T, Oezkan, O, Rona, S, Stippich, C, Seitz, A, Rupp, A, Fauser, S, Zentner, J, y Others. EEG and MEG source analysis of single and averaged interictal spikes reveals intrinsic epileptogenicity in focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 45(6):621–631, 2004.
- Beltrachini, L. *Procesamiento de señales e imágenes biomédicas para el estudio de la actividad cerebral*. Tesis Doctoral, Universidad Nacional de La Plata, 2012.
- Beltrachini, L, Blenkmann, A, Petroni, A, Urquina, H, Manes, F, y Muravchik, CH. Impact of head models in N170 component source imaging: results in control subjects and ADHD patients. En *XVIII Congreso Argentino de Bioingeniería, SABI 2011*. Mar del Plata, 2011a.
- Beltrachini, L, von Ellenrieder, N, y Muravchik, CH. Análisis del problema directo en EEG sobre medios anisótropos: formulación matemática y simulación mediante FEM. En *Actas*

- del XVII de Métodos numéricos y sus aplicaciones. ENIEF, tomo XXVII, páginas 10–13. 2008.*
- Beltrachini, L, von Ellenrieder, N, y Muravchik, CH. Estimador regularizado de la matriz de covarianza y su aplicación en el análisis del problema inverso en EEG mediante beamforming. En *XIII Reunión de Trabajo en Procesamiento de la Información y Control*, páginas 351–356. 2009.
- Beltrachini, L, von Ellenrieder, N, y Muravchik, CH. General bounds for electrode mislocation on the EEG inverse problem. *Computer methods and programs in biomedicine*, 103(1):1–9, 2011b.
- Bénar, CG, Grova, C, Kobayashi, E, Bagshaw, AP, Aghakhani, Y, Dubeau, F, y Gotman, J. EEG-fMRI of epileptic spikes: concordance with EEG source localization and intracranial EEG. *NeuroImage*, 30(4):1161–70, 2006.
- Berg, AT, Berkovic, SF, Brodie, MJ, Buchhalter, J, Cross, JH, van Emde Boas, W, Engel, J, French, J, Glauser, Ta, Mathern, GW, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, 51(4):676–85, 2010.
- Berger, H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87(1):527–570, 1929.
- Bettus, G, Wendling, F, Guye, M, Valton, L, Régis, J, Chauvel, P, y Bartolomei, F. Enhanced EEG functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research*, 81(1):58–68, 2008.
- Bleichner, MG, Vansteensel, MJ, Huiskamp, GM, Hermes, D, Aarnoutse, EJ, Ferrier, CH, y Ramsey, NF. The effects of blood vessels on electrocorticography. *Journal of neural engineering*, 8(4):044002, 2011.
- Blenkmann, A, Seifer, G, Princich, J, Consalvo, D, Kochen, S, y Muravchik, C. Método de localización semiautomática de electrodos intracraneales a partir de imágenes de TAC y RM. En *XLVII Congreso Argentino de Neurología*. Mar del Plata, 2010.
- Blümcke, I, Thom, M, Aronica, E, Armstrong, DD, Vinters, HV, Palmini, A, Jacques, TS, Avanzini, G, Barkovich, AJ, Battaglia, G, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*, 52(1):158–74, 2011.
- Bressler, SL y Tognoli, E. Operational principles of neurocognitive networks. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 60(2):139–48, 2006.
- Bullmore, E y Sporns, O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature reviews. Neuroscience*, 10(3):186–98, 2009.

- Cao, N, Yetik, IS, Nehorai, A, Muravchik, CH, y Haueisen, J. Parametric surface-source modeling and estimation with electroencephalography. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 53(12 Pt 1):2414–24, 2006.
- Cao, N, Yetik, S, Nehorai, A, Muravchik, C, y Haueisen, J. Line-source modeling and estimation with electroencephalography. En *Proc. 5th Int. Conf. BEM and NFSI*, tomo 53, página 82. 2005.
- Castillo, M. Magnetic Resonance in Epilepsy. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 7(3):196, 1995.
- Caton, R. Electrical Currents of the Brain. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 2(4):610, 1875.
- Cepeda, C, André, VM, Flores-Hernández, J, Nguyen, OK, Wu, N, Klapstein, GJ, Nguyen, S, Koh, S, Vinters, HV, Levine, MS, et al. Pediatric cortical dysplasia: correlations between neuroimaging, electrophysiology and location of cytomegalic neurons and balloon cells and glutamate/GABA synaptic circuits. *Developmental neuroscience*, 27(1):59–76, 2005a.
- Cepeda, C, André, VM, Vinters, HV, Levine, MS, y Mathern, GW. Are cytomegalic neurons and balloon cells generators of epileptic activity in pediatric cortical dysplasia? *Epilepsia*, 46 Suppl 5:82–8, 2005b.
- Chatrian, G, Bergamini, L, Dondey, M, Klass, DW, Lennox-Buchthal, M, y Petersén, I. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers G. E. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 37(5):538–548, 1974.
- Chauvel, P, Buser, P, Badier, JM, Liegeois-Chauvel, C, Marquis, P, y Bancaud, J. [The "epileptogenic zone" in humans: representation of intercritical events by spatio-temporal maps]. *Revue neurologique*, 143(5):443–50, 1987.
- Chen, S, Cowan, CN, y Grant, PM. Orthogonal least squares learning algorithm for radial basis function networks. *IEEE transactions on neural networks / a publication of the IEEE Neural Networks Council*, 2(2):302–9, 1991.
- Cho, JH, Hong, SB, Jung, YJ, Kang, HC, Kim, HD, Suh, M, Jung, KY, y Im, CH. Evaluation of algorithms for intracranial EEG (iEEG) source imaging of extended sources: feasibility of using iEEG source imaging for localizing epileptogenic zones in secondary generalized epilepsy. *Brain topography*, 24(2):91–104, 2011.
- Coles, M y Rugg, M. *Electrophysiology of Mind: Event-Related Brain Potentials and Cognition*. Oxford University Press, USA;, 1996.
- Colombo, N, Salamon, N, Raybaud, C, Ozkara, C, y Barkovich, aJ. Imaging of malformations of cortical development. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*, 11(3):194–205, 2009.

- Commission on Classification and Terminology of the ILAE. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*, 22(4):489–501, 1981.
- Corrigan, NM, Richards, T, Webb, SJ, Murias, M, Merkle, K, Kleinhans, NM, Johnson, LC, Poliakov, A, Aylward, E, y Dawson, G. An investigation of the relationship between fMRI and ERP source localized measurements of brain activity during face processing. *Brain topography*, 22(2):83–96, 2009.
- Cosandier-Rimélé, D, Badier, JM, Chauvel, P, y Wendling, F. A physiologically plausible spatio-temporal model for EEG signals recorded with intracerebral electrodes in human partial epilepsy. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 54(3):380–8, 2007.
- Cosandier-Rimélé, D, Merlet, I, Badier, JM, Chauvel, P, y Wendling, F. The neuronal sources of EEG: modeling of simultaneous scalp and intracerebral recordings in epilepsy. *NeuroImage*, 42(1):135–46, 2008.
- Dale, AM y Sereno, MI. Improved Localizadon of Cortical Activity by Combining EEG and MEG with MRI Cortical Surface Reconstruction: A Linear Approach. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 5(2):162–176, 1993.
- Dannhauer, M, Lanfer, B, Wolters, CH, y Knösche, TR. Modeling of the human skull in EEG source analysis. *Human brain mapping*, 32(9):1383–99, 2011.
- de Munck, JC, van Dijk, BW, y Spekreijse, H. Mathematical dipoles are adequate to describe realistic generators of human brain activity. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 35(11):960–6, 1988.
- de Munck, JC, Vijn, PC, y Lopes da Silva, FH. A random dipole model for spontaneous brain activity. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 39(8):791–804, 1992.
- Deffke, I, Sander, T, Heidenreich, J, Sommer, W, Curio, G, Trahms, L, y Lueschow, A. MEG/EEG sources of the 170-ms response to faces are co-localized in the fusiform gyrus. *NeuroImage*, 35(4):1495–501, 2007.
- Desikan, RS, Ségonne, F, Fischl, B, Quinn, BT, Dickerson, BC, Blacker, D, Buckner, RL, Dale, AM, Maguire, RP, Hyman, BT, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3):968–80, 2006.
- Dua, T, de Boer, HM, Prilipko, LL, y Saxena, S. Epilepsy Care in the World: results of an ILAE/IBE/WHO Global Campaign Against Epilepsy survey. *Epilepsia*, 47(7):1225–31, 2006.
- Dümpelmann, M, Ball, T, y Schulze-Bonhage, A. sLORETA allows reliable distributed source reconstruction based on subdural strip and grid recordings. *Human brain mapping*, 00, 2011.
- Duncan, JS. Imaging and epilepsy. *Brain : a journal of neurology*, 120 (Pt 2:339–77, 1997.

- Ebersole, JS. Non-invasive localization of the epileptogenic focus by EEG dipole modeling. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*, 152:20–8, 1994.
- Engel, AK, Moll, CKE, Fried, I, y Ojemann, Ga. Invasive recordings from the human brain: clinical insights and beyond. *Nature reviews. Neuroscience*, 6(1):35–47, 2005.
- Engel, J. Etiology as a risk factor for medically refractory epilepsy: a case for early surgical intervention. *Neurology*, 51(5):1243–4, 1998.
- Fairhall, SL y Ishai, A. Effective connectivity within the distributed cortical network for face perception. *Cerebral cortex*, 17(10):2400–6, 2007.
- Fang, Q y Boas, D. *Tetrahedral mesh generation from volumetric binary and grayscale images*. Isbi. IEEE, 2009.
- Fauser, S, Sisodiya, SM, Martinian, L, Thom, M, Gumbinger, C, Huppertz, HJ, Hader, C, Strobl, K, Steinhoff, BJ, Prinz, M, et al. Multi-focal occurrence of cortical dysplasia in epilepsy patients. *Brain : a journal of neurology*, 132(Pt 8):2079–90, 2009.
- Franklin, J. *Classical Electromagnetism*. Addison Wesley, 2005.
- Friston, KJ, Ashburner, JT, Kiebel, SJ, Nichols, TE, y Penny, WD. *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. Academic Press, 2007.
- Fuchs, M, Kastner, J, Wagner, M, Hawes, S, y Ebersole, JS. A standardized boundary element method volume conductor model. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 113(5):702–12, 2002.
- Gavaret, M, Badier, JM, Marquis, P, Bartolomei, F, y Chauvel, P. Electric source imaging in temporal lobe epilepsy. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, 21(4):267–82, 2004.
- Gonçalves, S, de Munck, JC, Verbunt, JPA, Heethaar, RM, y da Silva, FHL. In vivo measurement of the brain and skull resistivities using an EIT-based method and the combined analysis of SEF/SEP data. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 50(9):1124–8, 2003.
- Gratton, G. Nouvelle méthode d'élimination off-line des artéfacts oculaires. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55(4):468–484, 1983.
- Grave de Peralta, R, Hauk, O, y Gonzalez, SL. The neuroelectromagnetic inverse problem and the zero dipole localization error. *Computational intelligence and neuroscience*, 2009:659247, 2009.
- Grave de Peralta Menendez, R, Gonzalez Andino, S, Lantz, G, Michel, CM, y Landis, T. Noninvasive localization of electromagnetic epileptic activity. I. Method descriptions and simulations. *Brain topography*, 14(2):131–7, 2001.
- Grech, R, Cassar, T, Muscat, J, Camilleri, KP, Fabri, SG, Zervakis, M, Xanthopoulos, P, Sakkalis, V, y Vanrumste, B. Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 5:25, 2008.

- Güllmar, D, Haueisen, J, y Reichenbach, JR. Influence of anisotropic electrical conductivity in white matter tissue on the EEG/MEG forward and inverse solution. A high-resolution whole head simulation study. *NeuroImage*, 51(1):145–63, 2010.
- Hämäläinen, M, Hari, R, Ilmoniemi, RJ, Knuutila, J, y Lounasmaa, OV. Magnetoencephalography - theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*, 65(2):413–497, 1993.
- Handy, T. *Brain Signal Analysis: Advances in Neuroelectric and Neuromagnetic Methods*. MIT Press, 2009.
- Haxby, JV, Gobbini, MI, Furey, ML, Ishai, A, Schouten, JL, y Pietrini, P. Distributed and Overlapping Representations of Faces and Objects in Ventral Temporal Cortex. *Science*, 293(September):2425–2430, 2001.
- He, B, Yang, L, Wilke, C, y Yuan, H. Electrophysiological imaging of brain activity and connectivity-challenges and opportunities. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 58(7):1918–31, 2011.
- He, Y, Chen, ZJ, y Evans, AC. Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 17(10):2407–19, 2007.
- Hellwig, B. A quantitative analysis of the local connectivity between pyramidal neurons in layers 2/3 of the rat visual cortex. *Biological cybernetics*, 82(2):111–21, 2000.
- Herrmann, MJ, Ehlis, AC, Muehlberger, A, y Fallgatter, AJ. Source localization of early stages of face processing. *Brain topography*, 18(2):77–85, 2005.
- Hoekema, R, Wieneke, GH, Leijten, FSS, van Veelen, CWM, van Rijen, PC, Huiskamp, GJM, Ansems, J, y van Huffelen, aC. Measurement of the conductivity of skull, temporarily removed during epilepsy surgery. *Brain topography*, 16(1):29–38, 2003.
- Huizenga, HM, de Munck, JC, Waldorp, LJ, y Grasman, RPPP. Spatiotemporal EEG/MEG source analysis based on a parametric noise covariance model. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 49(6):533–9, 2002.
- Huppertz, HJ, Hof, E, Klisch, J, Wagner, M, Lücking, CH, y Kristeva-Feige, R. Localization of interictal delta and epileptiform EEG activity associated with focal epileptogenic brain lesions. *NeuroImage*, 13(1):15–28, 2001.
- Ibáñez, A, Hurtado, E, Riveros, R, Urquina, H, Cardona, JF, Petroni, A, Lobos-Infante, A, Barutta, J, Baez, S, y Manes, F. Facial and semantic emotional interference: a pilot study on the behavioral and cortical responses to the Dual Valence Association Task. *Behavioral and brain functions : BBF*, 7(1):8, 2011a.
- Ibáñez, A, Petroni, A, Urquina, H, Torrente, F, Torralva, T, Hurtado, E, Guex, R, Blenkmann, A, Beltrachini, L, Muravchik, CH, et al. Cortical deficits of emotional face processing in

- adults with ADHD: Its relation to social cognition and executive function. *Social neuroscience*, 6(5-6), 2011b.
- Iida, K, Otsubo, H, Matsumoto, Y, Ochi, A, Oishi, M, Holowka, S, Pang, E, Elliott, I, Weiss, S, Chuang, S, et al. Characterizing magnetic spike sources by using magnetoencephalography-guided neuronavigation in epilepsy surgery in pediatric patients. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 102(2):187–196, 2005.
- Ishai, A. Let's face it: it's a cortical network. *NeuroImage*, 40(2):415–9, 2008.
- Ishai, A, Schmidt, CF, y Boesiger, P. Face perception is mediated by a distributed cortical network. *Brain research bulletin*, 67(1-2):87–93, 2005.
- Itier, R y Taylor, M. Source analysis of the N170 to faces and objects. *Neuroreport*, 15(8):1261, 2004.
- Iturria-Medina, Y, Sotero, RC, Canales-Rodríguez, EJ, Alemán-Gómez, Y, y Melie-García, L. Studying the human brain anatomical network via diffusion-weighted MRI and Graph Theory. *NeuroImage*, 40(3):1064–76, 2008.
- Jansen, BH y Rit, VG. Electroencephalogram and visual evoked potential generation in a mathematical model of coupled cortical columns. *Biological Cybernetics*, 73(4):357–366, 1995.
- Jellison, BJ, Field, AS, Medow, J, Lazar, M, Salamat, MS, y Alexander, AL. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 25(3):356–69, 2004.
- Jenkinson, M, Pechaud, M, y Smith, S. BET2 - MR-Based Estimation of Brain, Skull and Scalp Surfaces. En *Eleventh Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*, tomo 17. 2005.
- Kandel, E, Schwartz, J, Jessell, T, y Others. *Principles of neural science*, tomo 4. McGraw-Hill New York, 2000.
- Kobayashi, K, Yoshinaga, H, Ohtsuka, Y, y Gotman, J. Dipole modeling of epileptic spikes can be accurate or misleading. *Epilepsia*, 46(3):397–408, 2005.
- Kochen, S, Giagante, B, Consalvo, D, Oddo, S, Silva, W, Solis, P, Centurion, E, y Saidon, P. Análisis retrospectivo (1984-2000). Experiencia en pacientes candidatos a cirugía de la epilepsia, (Buenos Aires, Argentina). *Revista Neurológica Argentina*, 27:41–44, 2002.
- Kochen, S y Melcon, MO. Prognosis of epilepsy in a community-based study: 8 years of follow-up in an Argentine community. *Acta neurologica Scandinavica*, 112(6):370–4, 2005.
- Koessler, L, Benar, C, Maillard, L, Badier, JM, Vignal, JP, Bartolomei, F, Chauvel, P, y Gavaret, M. Source localization of ictal epileptic activity investigated by high resolution EEG and validated by SEEG. *NeuroImage*, 51(2):642–53, 2010.
- Kropotov, J. *Quantitative EEG, Event-Related Potentials and Neurotherapy*. Academic Press, 2008.

- Kwan, P, Arzimanoglou, A, Berg, AT, Brodie, MJ, Allen Hauser, W, Mathern, G, Moshé, SL, Perucca, E, Wiebe, S, y French, J. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51(6):1069–1077, 2010.
- Kwan, P y Brodie, MJ. Early identification of refractory epilepsy. *The New England journal of medicine*, 342(5):314–9, 2000.
- Lai, Y, van Drongelen, W, Ding, L, Hecox, KE, Towle, VL, Frim, DM, y He, B. Estimation of in vivo human brain-to-skull conductivity ratio from simultaneous extra- and intra-cranial electrical potential recordings. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 116(2):456–65, 2005.
- Lantz, G, Grave de Peralta Menendez, R, Gonzalez Andino, S, y Michel, CM. Noninvasive localization of electromagnetic epileptic activity. II. Demonstration of sublobar accuracy in patients with simultaneous surface and depth recordings. *Brain topography*, 14(2):139–47, 2001.
- Lehmann, TN, Gabriel, S, Kovacs, R, Eilers, a, Kivi, a, Schulze, K, Lanksch, WR, Meencke, HJ, y Heinemann, U. Alterations of neuronal connectivity in area CA1 of hippocampal slices from temporal lobe epilepsy patients and from pilocarpine-treated epileptic rats. *Epilepsia*, 41 Suppl 6:S190–4, 2000.
- Lerner, JT, Salamon, N, Hauptman, JS, Velasco, TR, Hemb, M, Wu, JY, Sankar, R, Donald Shields, W, Engel, J, Fried, I, et al. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience. *Epilepsia*, 50(6):1310–35, 2009.
- Liao, W, Zhang, Z, Pan, Z, Mantini, D, Ding, J, Duan, X, Luo, C, Lu, G, y Chen, H. Altered functional connectivity and small-world in mesial temporal lobe epilepsy. *PloS one*, 5(1):e8525, 2010.
- Lin, FH, Witzel, T, Ahlfors, SP, Stufflebeam, SM, Belliveau, JW, y Hämäläinen, MS. Assessing and improving the spatial accuracy in MEG source localization by depth-weighted minimum-norm estimates. *NeuroImage*, 31(1):160–71, 2006.
- Luck, SJ. *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*. MIT Press, 2005.
- Maris, E y Oostenveld, R. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *Journal of neuroscience methods*, 164(1):177–90, 2007.
- Marsh, PJ y Williams, LM. ADHD and schizophrenia phenomenology: visual scanpaths to emotional faces as a potential psychophysiological marker? *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 30(5):651–65, 2006.
- Mattia, D, Olivier, A, y Avoli, M. Seizure-like discharges recorded in human dysplastic neocortex maintained in vitro. *Neurology*, 45(7):1391–5, 1995.

- Mazziotta, J, Toga, A, Evans, A, Fox, P, Lancaster, J, Zilles, K, Woods, R, Paus, T, Simpson, G, Pike, B, et al. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 356(1412):1293–322, 2001.
- Melcon, M, Kochen, S, y Vergara, R. Prevalence and Clinical Features of Epilepsy in Argentina. *Neuroepidemiology*, 28:8–15, 2007.
- Merlet, I y Gotman, J. Dipole modeling of scalp electroencephalogram epileptic discharges: correlation with intracerebral fields. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112(3):414–30, 2001.
- Michel, C, Koenig, T, Brandeis, D, Gianotti, LR, y Wackermann, J. *Electrical neuroimaging*. Cambridge University Press, 2009.
- Michel, CM, Lantz, G, Spinelli, L, De Peralta, RG, Landis, T, y Seeck, M. 128-channel EEG source imaging in epilepsy: clinical yield and localization precision. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, 21(2):71–83, 2004a.
- Michel, CM, Murray, MM, Lantz, G, Gonzalez, S, Spinelli, L, y Grave de Peralta, R. EEG source imaging. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(10):2195–222, 2004b.
- Mnatsakanian, EV y Tarkka, IM. Familiar-face recognition and comparison: source analysis of scalp-recorded event-related potentials. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(4):880–6, 2004.
- Mori, S, Oishi, K, Jiang, H, Jiang, L, Li, X, Akhter, K, Hua, K, Faria, AV, Mahmood, A, Woods, R, et al. Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. *NeuroImage*, 40(2):570–82, 2008.
- Morioka, T, Nishio, S, Ishibashi, H, Muraishi, M, Hisada, K, Shigeto, H, Yamamoto, T, y Fukui, M. Intrinsic epileptogenicity of focal cortical dysplasia as revealed by magnetoencephalography and electrocorticography. *Epilepsy research*, 33(2-3):177–187, 1999.
- Mosher, JC, Lewis, PS, y Leahy, RM. Multiple dipole modeling and localization from spatio-temporal MEG data. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 39(6):541–57, 1992.
- Mountcastle, VB. The columnar organization of the neocortex. *Brain : a journal of neurology*, 120 (Pt 4):701–22, 1997.
- Muravchik, C y Nehorai, a. EEG/MEC error bounds for a static dipole source with a realistic head model. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 49(3):470–484, 2001.
- Nichols, TE y Holmes, AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Human brain mapping*, 15(1):1–25, 2001.

- Nicholson, P. Specific impedance of cerebral white matter. *Experimental Neurology*, 13(4):386–401, 1965.
- Nunez, P. *Electric fields of the brain: The neurophysics of EEG*. Oxford University Press (New York), 1981.
- Ochi, a, Otsubo, H, Chitoku, S, Hunjan, a, Sharma, R, Rutka, JT, Chuang, SH, Kamijo, K, Yamazaki, T, y Snead, OC. Dipole localization for identification of neuronal generators in independent neighboring interictal EEG spike foci. *Epilepsia*, 42(4):483–90, 2001.
- Oostendorp, TF, Delbeke, J, y Stegeman, DF. The conductivity of the human skull: results of in vivo and in vitro measurements. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 47(11):1487–92, 2000.
- Otsubo, H, Ochi, A, Elliott, I, Chuang, SH, Rutka, JT, Jay, V, Aung, M, Sobel, DF, y Snead, OC. MEG predicts epileptic zone in lesional extrahippocampal epilepsy: 12 pediatric surgery cases. *Epilepsia*, 42(12):1523–30, 2001.
- Palmini, A. Electrophysiology of the focal cortical dysplasias. *Epilepsia*, 51 Suppl 1:23–6, 2010.
- Palmini, A, Najm, I, Avanzini, G, Babb, T, Guerrini, R, Foldvary-Schaefer, N, Jackson, G, Lüders, HO, Prayson, R, Spreafico, R, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology*, 62(6 Suppl 3):S2–8, 2004.
- Pascual-Marqui, R. Review of methods for solving the EEG inverse problem. *International Journal of Bioelectromagnetism*, 1(1):75–86, 1999a.
- Pascual-Marqui, R, Michel, C, y Lehmann, D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18(1):49–65, 1994.
- Pascual-Marqui, RD. Reply to comments made by R. Grave De Peralta Menendez and S.L. Gozalez Andino. *International Journal of Bioelectromagnetism*, 1(2):1–10, 1999b.
- Pascual-Marqui, RD. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, 24 Suppl D:5–12, 2002.
- Petroni, A, Canales-Johnson, A, Urquina, H, Guex, R, Hurtado, E, Blenkmann, A, von Ellenrieder, N, Manes, F, Sigman, M, y Ibáñez, A. The cortical processing of facial emotional expression is associated with social cognition skills and executive functioning: A preliminary study. *Neuroscience letters*, 505(1):41–46, 2011.
- Plummer, C, Harvey, aS, y Cook, M. EEG source localization in focal epilepsy: where are we now? *Epilepsia*, 49(2):201–18, 2008.
- Plummer, C, Litewka, L, Farish, S, Harvey, aS, y Cook, MJ. Clinical utility of current-generation dipole modelling of scalp EEG. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 118(11):2344–61, 2007.

- Princich, JP, Seifer, G, Blenkman, A, Consalvo, D, y Kochen, S. White matter changes associated with focal cortical dysplasia (FCD) in refractory epilepsy patients detected with diffusion tensor imaging (DTI) in magnetic resonance. En *6th Latin-American Congress on Epilepsy*, página 113. 2010.
- Radhakrishnan, K. Challenges in the management of epilepsy in resource-poor countries. *Nature reviews. Neurology*, 5(6):323–30, 2009.
- RamachandranNair, R, Otsubo, H, Shroff, MM, Ochi, A, Weiss, SK, Rutka, JT, y Snead, OC. MEG predicts outcome following surgery for intractable epilepsy in children with normal or nonfocal MRI findings. *Epilepsia*, 48(1):149–57, 2007.
- Rissanen, J. Modeling by shortest data description. *Automatica*, 14(5):465–471, 1978.
- Rosenow, F y Lüders, H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, 124(9):1683–1700, 2001.
- Rossion, B y Jacques, C. Does physical interstimulus variance account for early electrophysiological face sensitive responses in the human brain? Ten lessons on the N170. *NeuroImage*, 39(4):1959–79, 2008.
- Rossion, B, Joyce, Ca, Cottrell, GW, y Tarr, MJ. Early lateralization and orientation tuning for face, word, and object processing in the visual cortex. *NeuroImage*, 20(3):1609–1624, 2003.
- San Martín, JP, Laforcada, H, Muravchik, CH, Papayannis, C, y Kochen, S. Determinación de la Posición de Electrodo de Electroencefalografía. En *XVI Congreso Argentino de Bioingeniería, V Jornadas de Ingeniería Clínica*, páginas 137–140. 2007.
- Sarvas, J. Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem. *Physics in medicine and biology*, 32(1):11–22, 1987.
- Scherg, M. Fundamentals of dipole source potential analysis. *Advances in Audiology*, 6:40–69, 1990.
- Scherg, M y Berg, P. New concepts in brain source imaging and localization. *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement*, 46:127, 1996.
- Scherg, M y von Cramon, D. Two bilateral sources of the late AEP as identified by a spatio-temporal dipole model. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 62(1):32–44, 1985.
- Scherg, M y Von Cramon, D. Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 65(5):344–360, 1986.
- Schmidt, R. Multiple emitter location and signal parameter estimation. *IEEE Transactions on Antennas and Propagation*, 34(3):276–280, 1986.
- Schwartzkroin, PA y Walsh, CA. Cortical malformations and epilepsy. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 6(4):268–80, 2000.

- Schwarz, G. Estimating the Dimension of a Model. *The Annals of Statistics*, 6(2):461–464, 1978.
- Schweinberger, SR, Pickering, EC, Jentsch, I, Burton, aM, y Kaufmann, JM. Event-related brain potential evidence for a response of inferior temporal cortex to familiar face repetitions. *Brain research. Cognitive brain research*, 14(3):398–409, 2002.
- Sekihara, K, Poeppel, D, Marantz, a, Koizumi, H, y Miyashita, Y. Noise covariance incorporated MEG-MUSIC algorithm: a method for multiple-dipole estimation tolerant of the influence of background brain activity. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 44(9):839–47, 1997.
- Sekihara, K, Sahani, M, y Nagarajan, SS. Localization bias and spatial resolution of adaptive and non-adaptive spatial filters for MEG source reconstruction. *NeuroImage*, 25(4):1056–67, 2005.
- Shattuck, DW, Mirza, M, Adisetiyo, V, Hojatkashani, C, Salamon, G, Narr, KL, Poldrack, RA, Bilder, RM, y Toga, AW. Construction of a 3D probabilistic atlas of human cortical structures. *NeuroImage*, 39(3):1064–80, 2008.
- Shibata, T, Nishijo, H, Tamura, R, Miyamoto, K, Eifuku, S, Endo, S, y Ono, T. Generators of visual evoked potentials for faces and eyes in the human brain as determined by dipole localization. *Brain topography*, 15(1):51–63, 2002.
- Smith, Ma y Kohn, A. Spatial and temporal scales of neuronal correlation in primary visual cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(48):12591–603, 2008.
- Sotero, RC, Trujillo-Barreto, NJ, Iturria-Medina, Y, Carbonell, F, y Jimenez, JC. Realistically coupled neural mass models can generate EEG rhythms. *Neural computation*, 19(2):478–512, 2007.
- Sporns, O, Tononi, G, y Kötter, R. The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS computational biology*, 1(4):e42, 2005.
- Sprengelmeyer, R y Jentsch, I. Event related potentials and the perception of intensity in facial expressions. *Neuropsychologia*, 44(14):2899–906, 2006.
- Stüve, O, Dodrill, CB, Holmes, MD, y Miller, JW. The absence of interictal spikes with documented seizures suggests extratemporal epilepsy. *Epilepsia*, 42(6):778–81, 2001.
- Talairach, J y Bancaud, J. Lesion, "irritative" zone and epileptogenic focus. *Confinia neurologica*, 27(1):91–4, 1966.
- Tao, JX, Baldwin, M, Hawes-Ebersole, S, y Ebersole, JS. Cortical substrates of scalp EEG epileptiform discharges. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, 24(2):96–100, 2007a.
- Tao, JX, Baldwin, M, Ray, A, Hawes-Ebersole, S, y Ebersole, JS. The impact of cerebral source area and synchrony on recording scalp electroencephalography ictal patterns. *Epilepsia*, 48(11):2167–76, 2007b.

- Tarantola, A. *Inverse Problem Theory and Methods for Model Parameter Estimation*. SIAM: Society for Industrial and Applied Mathematics, 2004.
- Taylor, DC, Falconer, Ma, Bruton, CJ, y Corsellis, JAN. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 34(4):369–387, 1971.
- Tuch, DS, Wedeen, VJ, Dale, aM, George, JS, y Belliveau, JW. Conductivity tensor mapping of the human brain using diffusion tensor MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(20):11697–701, 2001.
- Vaadia, E, Haalman, I, Abeles, M, Bergman, H, Prut, Y, Slovin, H, y Aertsen, A. Dynamics of neuronal interactions in monkey cortex in relation to behavioural events. *Nature*, 373(6514):515–518, 1995.
- Valdés-Hernández, Pa, von Ellenrieder, N, Ojeda-Gonzalez, A, Kochen, S, Alemán-Gómez, Y, Muravchik, CH, y Valdés-Sosa, Pa. Approximate average head models for EEG source imaging. *Journal of neuroscience methods*, 185(1):125–32, 2009.
- Van Essen, DC y Ugurbil, K. The future of the human connectome. *NeuroImage*, páginas 1–12, 2012.
- von Ellenrieder, N, Muravchik, CH, y Nehorai, A. Effects of geometric head model perturbations on the EEG forward and inverse problems. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 53(3):421–9, 2006.
- Vuilleumier, P y Pourtois, G. Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia*, 45(1):174–94, 2007.
- Wagner, M, Fuchs, M, y Kastner, J. Evaluation of sLORETA in the presence of noise and multiple sources. *Brain topography*, 16(4):277–80, 2004.
- Waldorp, LJ, Huizenga, HM, Grasman, RPPP, Böcker, KBE, y Molenaar, PCM. Hypothesis testing in distributed source models for EEG and MEG data. *Human brain mapping*, 27(2):114–28, 2006.
- Watanabe, S. The spatiotemporal dynamics of the face inversion effect: A magneto- and electro-encephalographic study. *Neuroscience*, 116(3):879–895, 2003.
- Wendling, F, Bellanger, JJ, Bartolomei, F, y Chauvel, P. Relevance of nonlinear lumped-parameter models in the analysis of depth-EEG epileptic signals. *Biological cybernetics*, 83(4):367–78, 2000.
- Widdess-Walsh, P, Diehl, B, y Najm, I. Neuroimaging of focal cortical dysplasia. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*, 16(3):185–96, 2006.
- Widdess-Walsh, P, Jeha, L, Nair, D, Kotagal, P, Bingaman, W, y Najm, I. Subdural electrode analysis in focal cortical dysplasia: predictors of surgical outcome. *Neurology*, 69(7):660–7, 2007.

- Widjaja, E, Otsubo, H, Raybaud, C, Ochi, A, Chan, D, Rutka, JT, Snead, OC, Halliday, W, Sakuta, R, Galicia, E, et al. Characteristics of MEG and MRI between Taylor's focal cortical dysplasia (type II) and other cortical dysplasia: surgical outcome after complete resection of MEG spike source and MR lesion in pediatric cortical dysplasia. *Epilepsy research*, 82(2-3):147-55, 2008.
- Widjaja, E, Zarei Mahmoodabadi, S, Otsubo, H, Snead, OC, Holowka, S, Bells, S, y Raybaud, C. Subcortical alterations in tissue microstructure adjacent to focal cortical dysplasia: detection at diffusion-tensor MR imaging by using magnetoencephalographic dipole cluster localization. *Radiology*, 251(1):206-15, 2009.
- Wolters, CH, Anwander, a, Tricoche, X, Weinstein, D, Koch, Ma, y MacLeod, RS. Influence of tissue conductivity anisotropy on EEG/MEG field and return current computation in a realistic head model: a simulation and visualization study using high-resolution finite element modeling. *NeuroImage*, 30(3):813-26, 2006.
- World Health Organization. *Atlas: Epilepsy Care in the World*. WHO Press, Geneva, Switzerland, 2005.
- Yacubian, E y Kochen, S. *Las crisis epilépticas*. Casa Leitura Médica, 2010.
- Yetik, IS, Nehorai, A, Lewine, JD, y Muravchik, CH. Distinguishing between moving and stationary sources using EEG/MEG measurements with an application to epilepsy. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 52(3):471-9, 2005.
- Yetik, IS, Nehorai, A, Muravchik, CH, Haueisen, J, y Eiselt, M. Surface-source modeling and estimation using biomagnetic measurements. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 53(10):1872-82, 2006.